



SZÉKFOGLALÓ ELŐADÁSOK A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIÁN

Antus Sándor

ÚJABB EREDMÉNYEINK
A BIOLÓGIAILAG AKTÍV
HETEROCIKLUSOK
KÉMIÁJÁBAN



Terintetes vagy 97
 leendő székelybirtokosok 32. Ba egy székely
 székelybirtokosok választott tag, a székelybirtokosok kivétel
 székelybirtokosok tartozó dolgozat felolvasásával,
 keményes megnevezés székelybirtokosok kivétel
 legkezebb egy év alatt székelybirtokosok kivétel
 székelybirtokosok megnevezésénél.
 székelybirtokosok, melyekben kivált székelybirtokosok
 székelybirtokosok megnevezésénél: de ha
 székelybirtokosok megnevezésénél, am

Legfeljebb egy év alatt vértel-
 stáza megemelésén:
 Lehetett esetek, melyekben kivált vidéken la-
 gátoltatnak a határidőket megtartani: de hallga-
 elvén a szabály meg nem tartatását, amellyel
 a, mint összes szabályzatunkat erőlfelve tekintve
 követhetünk egyelőre figyelmezteteni a T. Akadémi-
 szüléségtelen.
 a környelvébe hozatik tehát, hogy egyelőre a
 a környelvébe hozatik tehát, hogy egyelőre a
 a környelvébe hozatik tehát, hogy egyelőre a

mint összes ^{száma} következési ügyére figyelmeztet
szükségtelen.
Indoklásnyba hozatik tehát, hogy egyelőre az
1861. ^{rends.} 194. ^{194.} választott s szérfoglalás által meg nem
tett ^{rend.} ^{194.} ^{194.} nevei a névanyagból kitöröltesse, az 1861-
és 1862-ig választottak a pályára emelhetessék, jö-
vőre pedig a kitörölt hivatal oda utasítható, hogy
evidenciában tartás végett az újban választottakat,
míg szék nem foglaltat, a sorozatba fel ne vegye.

l, jan. 26. 1865.

1. Baller's Moir
 2. Lacy
 3. Hollan Emige

853
1865

13 Kennedy Ligon
Montclair Lissly
John Henry
r. rag John Frank rag
Gentry Lissly

Antus Sándor

ÚJABB EREDMÉNYEINK A BIOLÓGIAILAG AKTÍV
HETEROCIKLUSOK KÉMIAJÁBAN

SZÉKFOGLALÓK
A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIAÁN

A 2010. május 3-án megválasztott
akadémikusok székfoglalói

Antus Sándor

ÚJABB EREDMÉNYEINK
A BIOLÓGIAILAG AKTÍV
HETEROCIKLUSOK
KÉMIÁJÁBAN



Magyar Tudományos Akadémia • 2015

Az előadás elhangzott 2010. november 16-án

Sorozatszerkesztő: Bertók Krisztina

Olvasószerkesztő: Laczkó Krisztina

Borító és tipográfia: Auri Grafika

ISSN 1419-8959

ISBN 978-963-508-800-3

© Antus Sándor

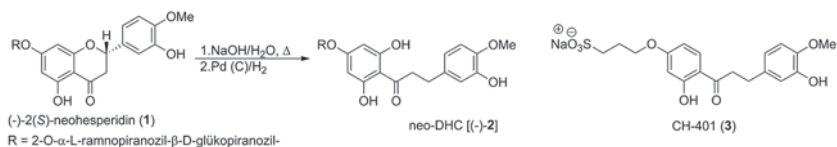
Kiadja a Magyar Tudományos Akadémia
Kiadásért felel: Lovász László, az MTA elnöke
Felelős szerkesztő: Kindert Judit
Nyomdai munkálatok: Kódex Könyvgyártó Kft.

Mindenek előtt szeretném megköszönni Elnök úr méltató szavait, a Kémiai Osztály tagjainak és az MTA Elnökségének pedig a megtisztelő támogatását, amelynek alapján az Akadémia májusi tagválasztó Közgyűlése a levelező taggá történt választásom óta végzett tudományos munkám elismeréseként a rendes tagjai közé emelt. A székfoglaló előadásomban – az osztályunkon kialakult szokás szerint – élek azzal a lehetőséggel, hogy munkámról nem egy ún. „rendes, a részletekre is kitérő előadásban” számolok be, hanem a teljesség igénye nélkül csak az általam a legérdekesebbnek ítélt kutatások háttéréről és azok eredményéről beszélek röviden.

Őszintén be kell vallanom, hogy e lehetőséget azért is különösen örömmel használom ki, mert levelező taggá történt választásomat követően abban a szerencsés helyzetbe kerültem, hogy a tudományos érdeklődésemet szabadjára engedve a kutatási területemet különösebb kockázatvállalás nélkül jelentősen szélesíthettem. Zenei hasonlaltal élve, a korábbi lelkes „zenekaromat számos kiváló és nemzetközileg is elismert művésszel bővíthettem”, és így már olyan művek bemutatására is vállalkozhattam, amelyekre korábban a megfelelő „összhangzás” hiányában nem is gondolhattam. E mellett több alkalommal még azt is megtehettem, hogy „a karmester pálcát letéve hiányos hangszertudásom ellenére is a zenekar soraiba ültem át, és a kollegák kedves segítségével a hiányosságaimat részben pótolva, az első hegedűst figyelve élvezhettem az együttzenélés” minden örömét. Ezt az örömet szeretném most megosztani Önökkel.

Először a természetes eredetű biológiailag aktív izokrománszármazékok kémiájával és a biológiai hatásukkal kapcsolatos újabb eredményeinket foglalom

össze. E téma gyökerei az 1970-es évek közepére nyúlnak vissza. Ebben az időben a BME Szerves Kémiai Tanszékén intenzíven foglalkoztunk kalóriamentes édesítőszeres kutatásával. Erről az előző székfoglaló előadásomban részletesen beszéltem. Most emlékeztetőül csak annyit mondanék el, hogy Horowitz és Gentili [1] a narancs héjából nagy mennyiségben könnyen nyerhető (–)-2(S)-neohesperidinből (1) kétlépéses ún. egylombik-reakcióban a répacukornál 950-szer édesebb (–)-2-dihidrokalkon-származékot (neo-DHC) állították elő (1. ábra). E vegyülethez kapcsolódó, a Chinoin által is támogatott hatás-szerkezet összefüggéseket is feltáró vizsgálataink során [2–4] jutottunk a répacukornál 1500-szor édesebb és csak némi utóízű, de széles hő- és pH-tartományban stabil CH-401 jelű vegyülethez (3) [5], amelynek kísérleti üzemi gyártása is megkezdődött. A kedvező organoleptikus és toxicitású molekula piaci bevezetésére a nemzetközi édesítőpiac érdeklődésének megszűnése miatt azonban nem került sor. Ez anyagilag is meglehetősen kellemetlenül érintett bennünket, de ha ma visszatekintek, akkor meg kell állapítanom, hogy a tudományos pályám szempontjából mégis igen jelentős mérföldkő volt ez a vegyület. Ennek megvilágítására a 2004-ben tartott székfoglaló előadásomban ismertetett kutatásaink egy másik eredményét említettem még meg.



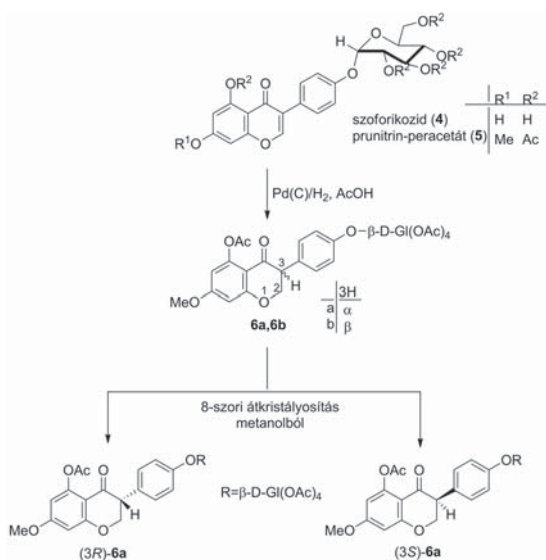
1. ábra

A Nógrádi professzor úr vezetésével (2. ábra) szoforikozidból (4) három lépésben kapott prunitrin-peracetát (5) katalitikus hidrogénezésével a dihidroszármazékát [(±)-6a,b] racém formában állítottam elő, amelyből a jobbra forgató diasztereomert [(+)-6a] magas optikai tisztasággal (ee > 95%),



2. ábra. Nográdi Mihály és Antus Sándor

frakcionált kristályosítással kaptam meg (3. ábra). Ennek abszolút konfigurációját (*R*), azaz azt, hogy a C-3 szénatomon lévő hidrogén az ábra síkja előtt



3. ábra

van (β -térállás), a kiroptikai spektroszkópia hazánkban legfényesebben ragyogó csillagának, Kajtár Márton professzor úrnak (4. ábra) a segítségével e szerkezetfelderítő módszerrel határoztuk meg [6]. Közbevetőleg megemlítem, hogy a Debrecenben és környékén honos japánakác (*Sophora japonica*) virágából izolált szoforikozidot (4) a Bognár és Szabó által közölt módon [7] állítottuk elő. Erre a „molekuláris sms-re”, azaz arra, hogy – a tudományos pályám alakulásában Debrecennek még meghatározó szerepe lesz – valójában csak a most tartandó előadásom összeállításakor figyeltem fel. A kiroptikai vizsgálatokhoz visszatérve úgy gondolom, hogy mindazok, akik Kajtár professzorral munkakapcsolatba kerültek, előbb vagy utóbb szerelmesek lettek nemcsak a sztereokémiába, hanem az ennek vizsgálatában nélkülözhetetlen kiroptikai spektroszkópiába is.



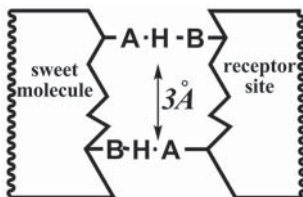
4. ábra. Prof. Dr. Kajtár Márton (1929–1991)

Velem is ez történt, és még az is megadatott, hogy „a molekulák nanotartományában hallható csodálatos zenéjében” a világhírű művész, Günter Snatzke professzor (5. ábra) bochumi „mesterkurzusain” mélyülhettem el.



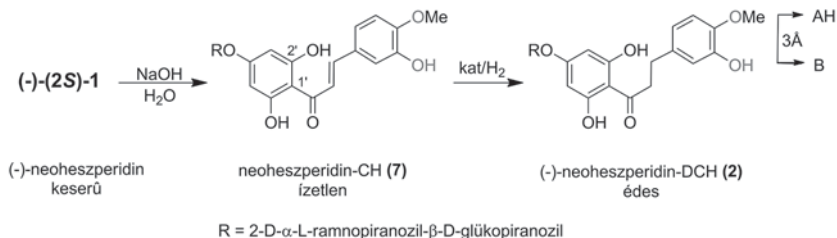
5. ábra. Prof. Dr. Günther Snatzke (1928–1992)

1977-ben Alexander von Humboldt Alapítvány ösztöndíjasaként – talán nem szerénytelenség, ha azt mondom – az irányításával „MSc” fokozatot szereztem e területen, majd a tanulmányaimat az intézetében 1982-ben folytattam. Ekkor az imént említett eredmények és egy részletes irodalomkutatás alapján arra gondoltunk, hogy a nyelvünk édesíz-receptorának topológiájáról a kiroptikai spektroszkópiával is szerezhetünk újabb ismereteket. Az akkoriban széles körben elfogadott és máig is érvényes Shallenberger- [8] és Kier-féle [9] édesízreceptor-modell (6. ábra) alapján nem tudtunk ugyanis kielégítő magyarázatot adni arra, hogy ha a balra forgató neoheszeperidin $[(+)\text{-}3(S)\text{-}1]$ keserű ízű, és a gyűrű-felnyitásával keletkező 7 2'-hidroxikalkon-származék pedig ízetlen, akkor



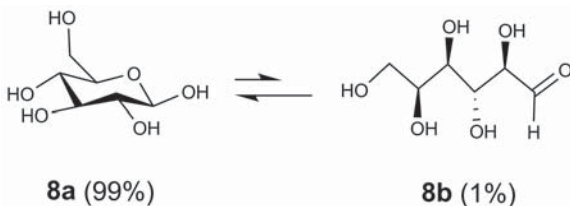
6. ábra

ez utóbbi vegyület katalitikus hidrogénezésével nyert (–)-2-dihidroalkkon-származék miért édes? Mint látható, a 3-hidroxi-4-metoxifenil- és az *orto*-hidroxikarbonil-csoport ezekben a molekulákban megtalálható, a különbség az őket összekötő „hídban” van (7. ábra). A (–)-neohesperidin (1) és a gyűrűfel-



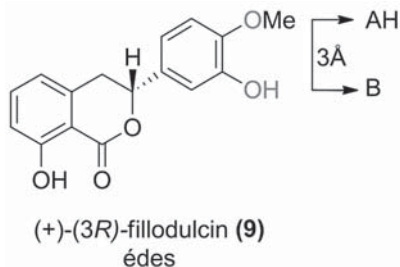
7. ábra

nyitásával keletkező 7 2'-hidroxikalkon – mint ismeretes – ún. gyűrű-lánc izomerek. Megjegyzem, hogy vizes oldatban a közismert szőlőcukor, a D-glükóz esetében is ez az izomeria lép fel, de ez esetben a vizes oldatban a molekulák 99%-a nem a nyílt láncú (8b), hanem a gyűrűs formában (8a) van (8. ábra).



8. ábra

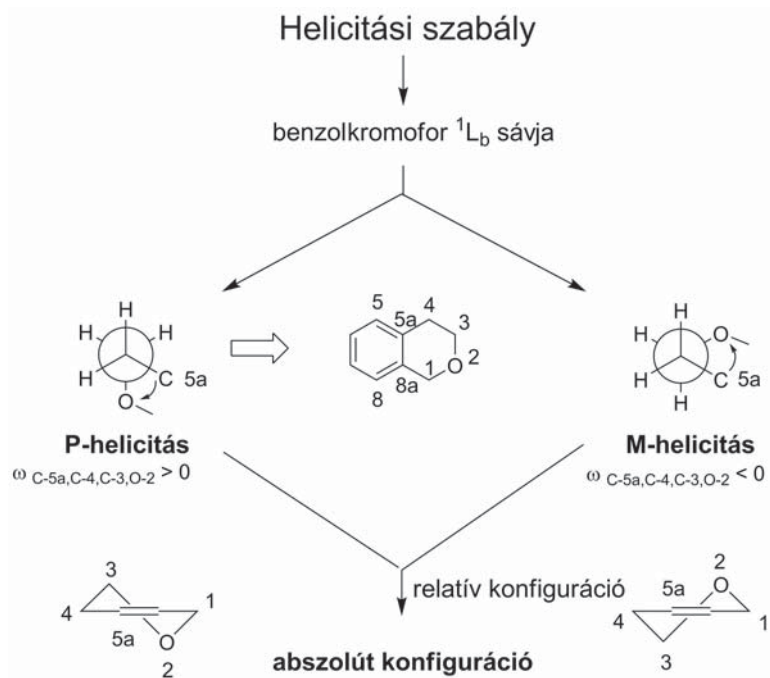
További érdekesség, hogy a japán kutatók által a *Hydrangea macrophylla* Ser.-ből izolált gyűrűs szerkezetű 3,4-dihidroizokumarin-származék a jobbra forgató fillodulcin [(+)-9] [10] (9. ábra) és az imént említett keserű ízű balra forgató neohesperidinből [(–)-1] előállított nyílt láncú (–)-2 DHC közel azonos mér-



9. ábra

tékben édes ízű vegyületek. Kérem, vegyék észre, hogy a keserű ízű (–)-1 és a cukornál 900-szor édesebb fillodulcin [(+)-**9**] a 3-hidroxi-4-metoxifenil-csoportot viselő alapváza pedig csak az oxigénatom helyzetében különbözik egymástól. Jóllehet, a C.I.P.-konvenció alapján a (–)-1 abszolút konfigurációja (2-*S*), a (+)-**9**-é pedig (3-*R*), e vegyületek mégsem optikai, hanem szerkezeti izomerek. Az elmondottak alapján már kézenfekvő az a következtetés, hogy a fentebb feltett kérdésünkre a négykötéses „híd” finom térszerkezetének (konformációjának) pontos ismeretében adhatunk választ.

A 10. ábrán az édes ízű (3-*R*)-fillodulcin [(+)-**9**] alapvázát, az izokromángyűrűrendszert tüntettem fel, melyet a továbbiakban – a kiroptikai spektroszkópia nyelvén beszélve – kromofornak nevezek. A térszerkezetét illetően e kromofor oxigénatomot tartalmazó részének „azonos nagyságú le- és felfelé történő gyűrődésekor” két tükörképi forma (konformer), az ún. *P*- (pozitív) és az ún. *M*- (minus/negatív) helicitású alakul ki, amelyeket egyértelműen a C-5a, C-4, C-3, O-kötések mentén fellépő torziós szög előjele alapján (pozitív akkor *P*, negatív pedig *M*) definiáltuk. Az izokromán-kromofor, kiroptikai szempontból Sznatzke professzor által bevezetett [11] felosztás szerint, az ún. királis második szférájú akirális kromoforok közé sorolható, és ennek megfelelően az akirális benzol elektronszerkezetének a cirkulárisan polarizált fényvel történő gerjesztésekor keletkező kiroptikai jelenség, az ún. Cotton-effektus



10. ábra

(CE) előjele és nagysága a benzolhoz kapcsolódó heterogyűrű, azaz a királis második szféra helicitásától (gyűrődésének irányától) függ. E szerint, ha ismerjük egy királis molekula kromoforrendszerének kiroptikai viselkedését, akkor ez alapján az abszolút konformációját és végül a kiralitás centrumának/centrumainak abszolút konfigurációját tudjuk meghatározni. A „Contergan-botrány” néven elhíresült súlyos egészségkárosodás óta [12] széles körben ismert, hogy a királis molekulák farmakológiai hatása e molekuláris paramétertől függ, azaz az enantiomerek farmakológiai hatása többnyire különböző.

Az izokromán-kromofor kiroptikai sajátosságainak megismerésére a rögzített *P*- és *M*-helicitású izokromán-származékokat (11a-c) Snatzke professzor

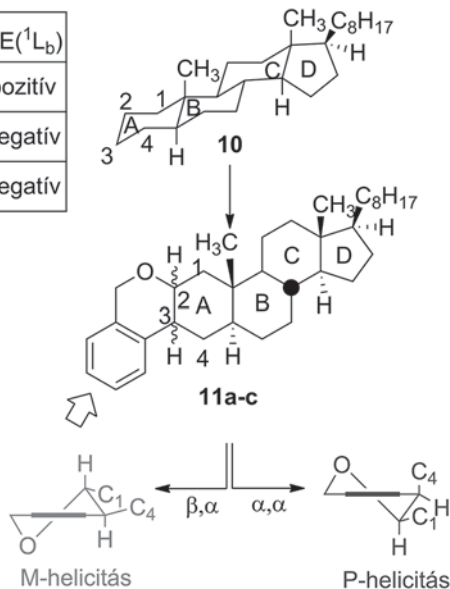
intézetében Iris Steinke (11. ábra) MSc-diplomandával állítottam elő (12. ábra). Ezt úgy értük el, hogy az izokromán mozgékony heterogyűrűjét többlépéses sztereokontrollált szintézissel a kiroptikai szempontból „láthatatlan”, de



11. ábra. Iris Steinke

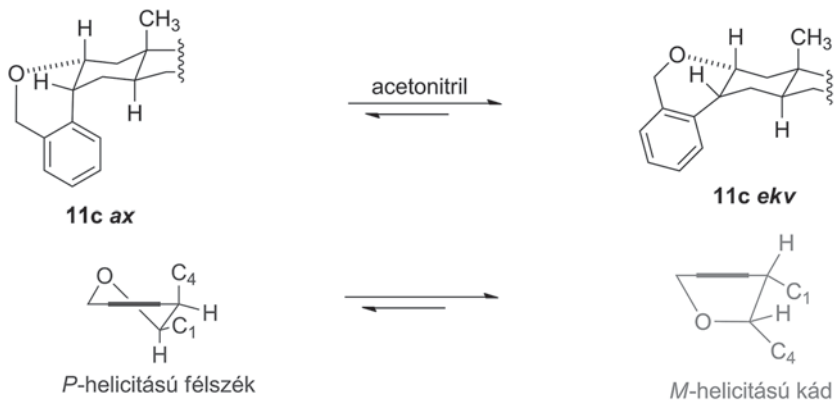
ugyanakkor a meglehetősen merev szerkezetű kolesztán (10) C-2 és C-3 szénatomjaihoz a megfelelő térhelyzetben illesztettük. A kívánt irányú „gyűrődést” ezen szénatomok (kiralitáscentrumok) abszolút konfigurációjának a megfelelő megválasztásával értük el. Az így kapott vegyületek (11a-c) CD-vizsgálata nagyon érdekes eredmény adott [13]. A *P*-helicitású kromofort tartalmazó 11a esetében a „gyűrődést” mutató kiroptikai jel [benzol 1L_b átmeneténél jelentkező Cotton-effektus (CE)] az idő rövideége miatt most nem részletezett, Snatzke és Kajtár által bevezetett szemienpirikus szabály [14, 15] alapján megjósolttal (negatív CE) ellentétben pozitív volt. A tükröképi modell (11b) ennek megfelelően negatív CE-t adott az 1L_b -sávnál. Ez egyértelműen e kromofor különlegesen

11	2-H	3-H	Helicitás	CE(1L_b)
a	α	α	<i>P</i>	pozitív
b	β	α	<i>M</i>	negatív
c	β	β	<i>P/M</i>	negatív



12. ábra

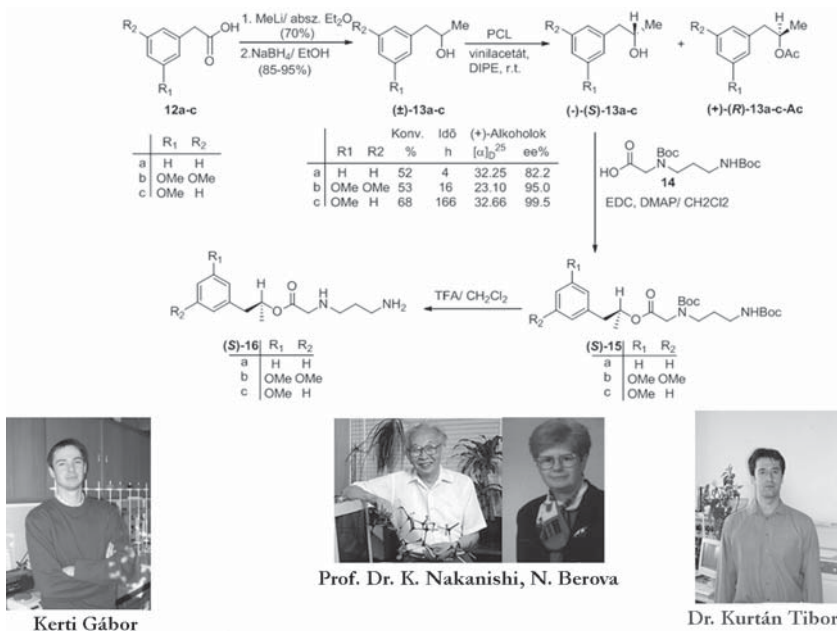
kiroptikai viselkedésére utalt. A harmadik modellvegyület (**11c**) azonban megtréfált bennünket. A poláros aprotikus acetonitrilben mért CD-színképében az 1L_b -CE ugyanis negatív volt, jöllehet e vegyület mind deuterokloroformban mért 1H -NMR színképe, mind pedig a Dreiding-modellje a heterogyűrű a *P*-helicitású félszék-konformációját igazolta (13. ábra). Ezen ellentmondás magyarázataként feltételeztük, hogy a molekula konformációja az acetonitrilben a solvatació során megváltozott, és a termodinamikailag kedvezőtlen *axiális* helyzetű C-3 arilcsoport (**11c_{ax}**), az energetikailag sokkal kedvezőbb *ekvatoriális* állás felé mozdult el, és így az *M*-helicitású, negatív 1L_b -CE-t adó, ún. kádkonformer (**11c_{ekv}**) került túlsúlyba.



13. ábra

A közleményünk megjelenése után újra előállítottuk ezt a vegyületet, és nagy felbontású ^1H -NMR-vizsgálatokat végeztünk. Minthogy ezek csak részben igazolták a fent említett konformációváltozást, ezért a kérdés mielőbbi megnyugtató tisztázása érdekében újabb modellvegyületeket állítottunk elő kiroptikai vizsgálataink folytatásához. Erre az is készített bennünket, hogy időközben célraorientált gyógyszerkutatások kapcsán több izokrománszármazékot állítottak elő, valamint számos biológiailag aktív ilyen vegyület természetbeni előfordulását is referálta az irodalom, és ezek abszolút konfigurációját többnyire a közleményünkre [13] hivatkozva adták meg.

Kerti Gábor okleveles vegyész kollegám a PhD-munkája során behatóan foglalkozott ezzel a kérdéssel. A **12a-c** a könnyen hozzáférhető savszármazékokból kiindulva nagy optikai tisztaságban a $(-)-(S)$ -**13a-c** forgató szekunder alkoholokat állította elő [16] (14. ábra). Ezek (S) abszolút konfigurációját a kinetikus rezolválásukhoz használt lipázenzimnek az irodalomban jól dokumentált S szelektivitása mellett a kiroptikai spektroszkópiában legjártasabb fiatal munkatársam, Kurtán Tibor által K. Nakanishi és N. Berova professzorok New York-i laboratóriumában, a Columbia Egyetemen kidolgozott sokat idé-



Kerti Gábor



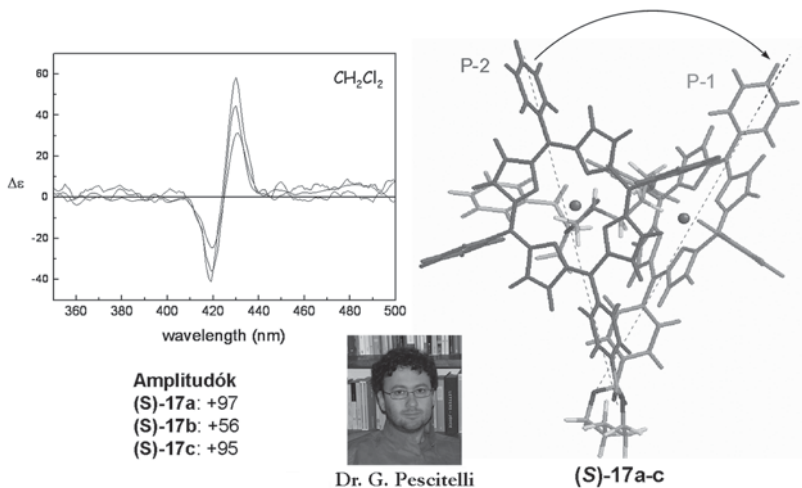
Prof. Dr. K. Nakanishi, N. Berova



Dr. Kurtán Tibor

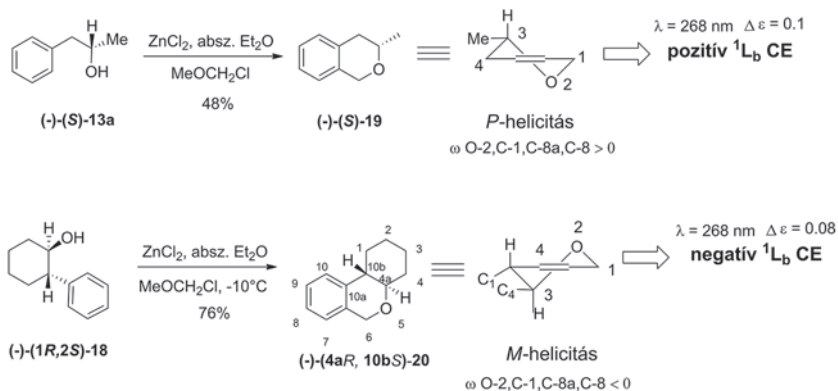
14. ábra

zett módszerrel [17] is igazoltuk. A vizsgálandó szekunder alkoholok (13a-c) hidroxilcsoportjához ezért a 14 kötelemet kapcsoltuk [(-)-(S)-13a-c + 14 → (S)-15a-c], majd a Boc-védőcsoportok eltávolítása után kapott (S)-16a-c kétfogú aminokhoz a zink-porfirin dimért adva a megfelelő 17a-c komplexek keletkeztek, amelyekben a „jelző molekulaként szolgáló” porfirinkromoforok az óramutató járásával megegyező módon elmozdulva rögzültek. Az ECD-színképtükben 420 nm-nél az ún. exciton-kölcsönhatáson alapuló CE pozitív előjele az alkoholok S konfigurációját igazolta (15. ábra). A megállapításunk helyességét a kvantumkémiában igen jártas nápolyi kollégánk, G. Pescitelli (University of Pisa) a számított CD-színképtükkel való összehasonlításával is megerősítette. A (-)-(S)-13a és a (-)-18 szekunder alkoholokból a kiralitáscentrumukat nem érintő



15. ábra

gyűrűzárással jutottunk a kívánt izokromán-származékokhoz [(S)-19, (4aR, 10bS)-20] (16. ábra), amelyek konformációját ¹H-NMR-vizsgálatokkal Illyés



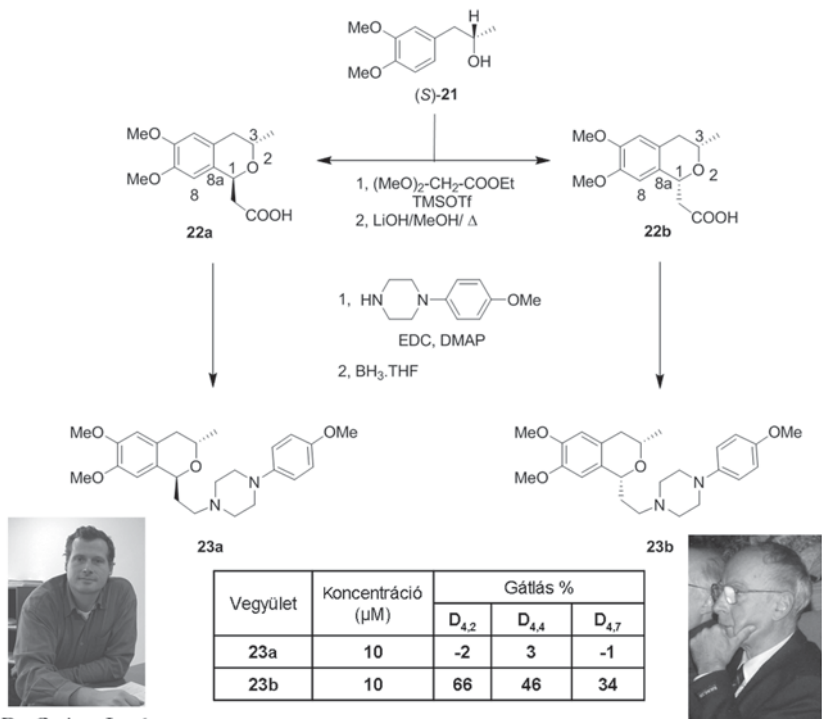
16. ábra

Tünde Zita tanársegéd és Kövér Katalin professzorasszony (17. ábra) ellenőrizték. Az ábrán feltüntetett *P*- és *M*-helicitású modellvegyületek CD-színképében a 268 nm-nél (1L_b sáv) mért CE ($\Delta\epsilon = +0,10$ és $-0,08$) megerősítette a korábbi megállapításunkat, miszerint a *pozitív* (1L_b)-CE az izokromán-kromofor *P*-, a *negatív* pedig *M*-helicitását tükrözi vissza [13]. Az aromás gyűrűn és/vagy a benzilhelyzetben akirális szubsztituens(t)eket (pl. OMe, OH stb.) viselő származékok vizsgálata is az izokromán-kromofor különleges kiroptikai viselkedését igazolta [16]. Az imént említett kiroptikai összefüggés ugyanis – eltérően a tetralinkromofortól [15] – e származékok körében is érvényes, azaz a kiroptikai szabályunk e vegyületcsalád széles körében tudományos igényességgel használható az abszolút konfiguráció meghatározására.



17. ábra. Dr. Illyés Tünde Zita és Prof. Dr. Kövér Katalin

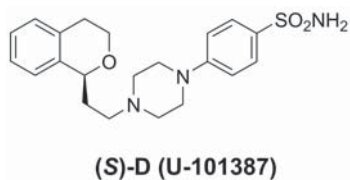
Az (*S*)-**21** szekunder alkoholból a benzilhelyzetben karboximetil-oldalláncú diaszteromer karbonsavakat (**22a,b**) is előállítottuk (18. ábra), és ezek oszlop-kromatográfiás elválasztását követő két lépéssel, a (*S*)-(DU-101387) (19. ábra) szabadalommal védett szelektív D_4 antagonistá [18] újabb enantiomertiszta analógjaihoz (**23a,b**) jutottunk [19]. E vegyületek – a Richter Gedeon Gyógyszergyárban végzett farmakológiai vizsgálat szerint – sajnos csak közepes



Dr. Greiner István

Dr. Sólyom Sándor

18. ábra



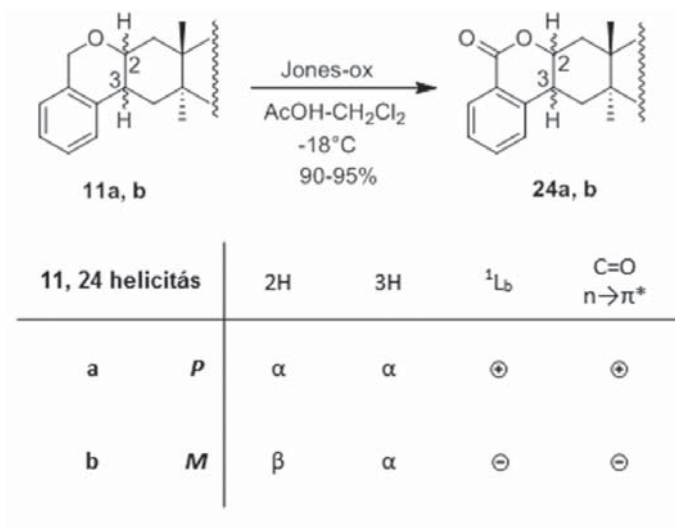
19. ábra

aktivitásiak. Ez a hír – mint látható – Sólyom Sándor kollegámat is eléggé elkedvetlenítette, hiszen a kiindulási szekunder alkoholt [(S)-21] biológiai redukcióval 99,5%-os optikai tisztaságban ő állította elő. Greiner István, a Richter Gedeon Nyrt. kutatásiigazgató-helyettesét a kapott farmakológiai eredmény nem szomorította el. Nagyon örülnék, ha ez azt jelentené, hogy a munkánkat a továbbiakban a Richter Gedeon támogatná.

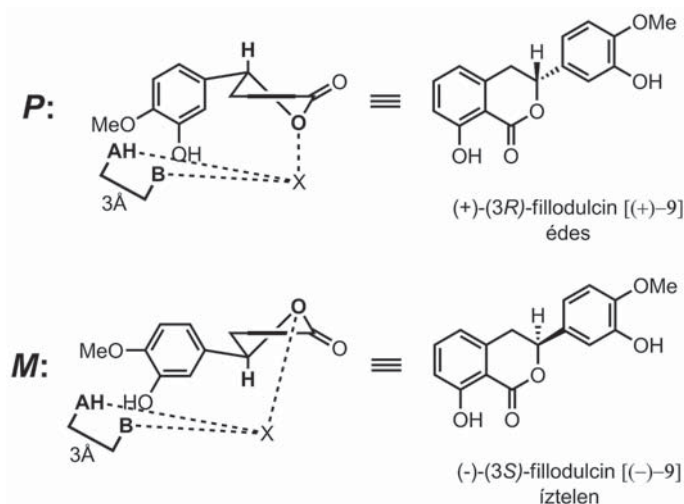
Visszatérve az édes íz kérdéséhez, a kolesztánvázhoz illesztett megfelelő konformációjú izokromán-származékok (**11a,b**) enyhe körülmények között végzett oxidációjával a *P*- és *M*-konformációban rögzített izokromanonokat (**24a,b**) állítottuk elő, amelyek karbonilcsoportjának $n \rightarrow \pi^*$ átmenetéhez tartozó CE-nak előjele a heterogyűrű helicitását az (1L_b)-sávhoz tartozó CE-vel azonos módon tükrözte vissza (20. *ábra*). Ezt a kiroptikai szabályt [13] az édes ízű jobbra forgató fillodulcin [(+)-3(R)-9] esetében alkalmazva a CD-színképe alapján megállapítottuk, hogy a heterogyűrűje *P*-helicitású, és az ún. Schallenberg–Kier-féle édesízreceptor-modell koordinátáit [8, 9] alapul véve a 21. *ábrán* látható módon illeszkedik nyelvünk édesíz-receptorához. A tükröképe, a balra forgató enantiomer [(-)-3(S)-9] nem illeszkedik már olyan szorosan, és ezért ez a vegyület nem lehet édes vegyület.

A közelmúltban Zehrtner és Gerlach [20] nagy optikai tisztasággal e vegyület mindkét enantiomerjét előállították, és azt találták, hogy az *R*-enantiomer édes, míg az *S* valóban íztelen.

K. Krohn professzorral (Paderborni Egyetem Szerves Kémiai Tanszék) folyó sikeres együttműködésünk **25a-c** természetes eredetű antibakteriális hatású 3,4-dihidroizokumarin-származékok abszolút konfigurációjának meghatározása kapcsán bontakozott ki [21] (22. *ábra*). A 13 éves intenzív munkakapcsolat során a szakterület legjobb folyóirataiban 25 közös közleményünk jelent meg, valamint BSc-, MSc- és PhD-hallgatók cseréjére is sor került. A német kollegák sorát Debrecenben K. Steingrover PhD-hallgató nyitotta



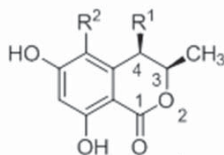
20. ábra



21. ábra



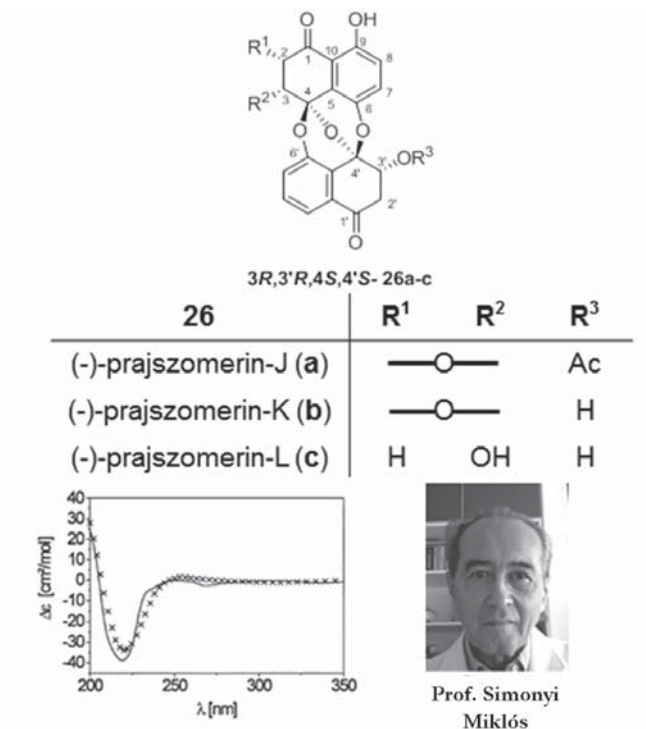
Prof. Dr. Dr. h.c.
K. Krohn



25 a-c	R ¹	R ²
(-)-(3 <i>R</i>)-a	H	Cl
(+)-3(<i>R</i> ,4 <i>S</i>)-b	OH	H
(-)-(3 <i>R</i>)-c	H	H

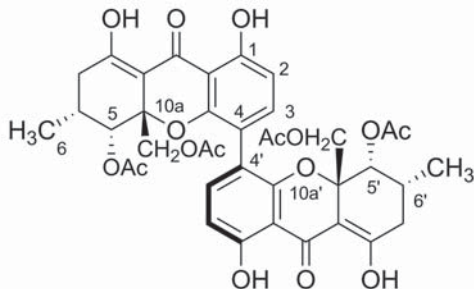
22. ábra

meg, aki a laboratóriumomban közelebből nemcsak a vörösborban található flavonoidokkal ismerkedett meg, hanem a kiroptikai spektroszkópiával is. Hazatérését követően – kihasználva a Paderborni Egyetem jó számítástechnikai és szoftverbeszerzési lehetőségeit – nemzetközi kapcsolataink segítségével doktori munkájának részeként arra is vállalkozott, hogy a CD-színképek szemiempirikus kvantumkémai számítását is megtanulja. A próbálkozása sikeres volt, és így e módszert az antifungális hatású, a tetralonkromofort tartalmazó, meglehetősen merev szerkezetű prajszomerinek (26a-c) abszolút konfigurációjának a meghatározásánál használtuk először (23. ábra). Simonyi professzor úr laboratóriumában (MTA KKI Budapest) a különböző polaritású oldószerekben mért CD-színképükből a relatív konfiguráció ismeretében Sznatzke-féle szabályt [22] alkalmazva közös fejtevéssel az abszolút konfigurációjukat jósoltuk meg, majd ezt figyelembe véve a vegyületek energetikailag optimalizált konformációjához tartozó CD-t Steingrover kolléga számította ki. Mint látható, a számított színkép igen jó egyezést mutatott az oldatban mérttel, és így a konfiguráció-hozzárendelésünk tudományos megerősítést nyert [23]. Steingrover kollégától a stafétabotot Várkonyi Brigitta vette át, aki diákkörös, majd diplomázó hallgatóként a preparatív szerves kémia mellett a kiroptikai spektroszkópiával



23. ábra

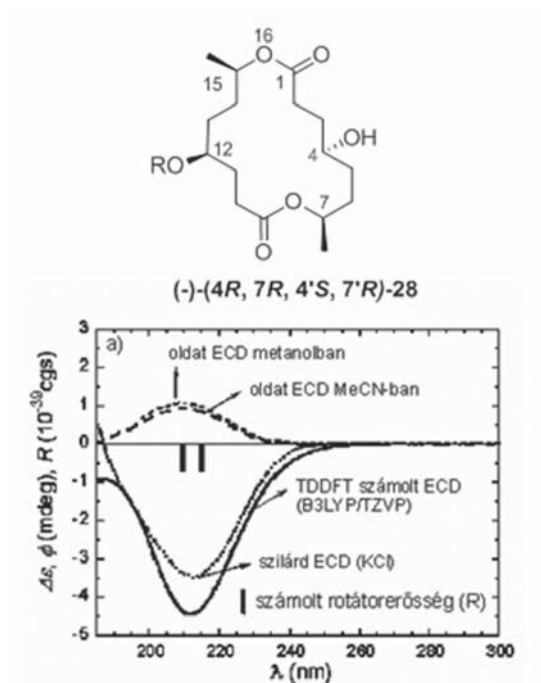
is a kutatócsoportomban ismerkedett meg. Az MSc fokozatának megszerzése után tanulmányait Paderbornban folytatta, és Krohn professzorral közösen irányított doktori munkája (PhD) során a természetes eredetű *O*-heterociklusok szemisztetikus átalakításában és CD-színképük szemiempirikus számításában mélyült el. A munkájából csak az antibakteriális hatású fomoxanton-A (27) abszolút konfigurációjának meghatározását ismertetem röviden (24. ábra). E molekulában – mint az ábrán látható – a kromanonkromofor azáltal ismétlődik meg, hogy az aromás gyűrűjüket a 4-, illetve a 4'-szénatomok között σ -kötés



**(*axS,5R,6R,10aR,5'R,6'R,10a'R*)-fomoxanton-A
(27)**

24. ábra

kapcsolja össze. E molekulának így nemcsak centrális, hanem axiális kiralitása is van, ezért az oldatban mért CD-színképből az abszolút konfigurációjára tudományos igényességgel következtetni már nem lehet. Szerencsénkre kitartó munkával hibátlan egykristályt sikerült növesztenie e vegyületből, amelynek röntgenszínképe nemcsak az NMR-vizsgálatok alapján javasolt relatív konfiguráció-hozzárendelésünket erősítette meg, hanem azt is lehetővé tette, hogy a kristályrácsban rögzült konformáció figyelembevételével, a szóba jöhető sztereoizomerek CD-színképeit is ki lehessen számítani. Minthogy ezek közül csak az (*axS,5R,6R,10aR,5'R,10a'R*)-fomoxanton-A (27) CD-színképe egyezett meg KBr-pasztyillában Kurtán Tibor kollégám által a makroszkopikus anizotrópiától és szupramolekuláris kölcsönhatásoktól mentes módon mérttel, így e antifungicid hatású molekula teljes szerkezetéről rangos nemzetközi folyóiratban számolhattunk be [24]. A szilárd fázisú TDDFT-CD-módszer előnyeit talán a (–)-tetrahidropirenoforollal (28) szerkezetfelderítése szemlélteti legjobban (25. ábra). Talán nem kell különösebben indokolnom, hogy e laktonvázás molekula 16 tagú heterogyűrűje nagyon „mozgékony”. Ezt igazolta az is, hogy G. Pecitelli kollégánk konformációanalízise szerint oldatban – a legkedvezőbb



25. ábra

konformertől 3 kcal/mól tartományban – még további 60 konformációs izomer lehetséges. E molekula – mint azt a röntgenszínképe mutatta – a stabilitási sorban csökkenő sorrendben a 13. konformációban rögzült a kristályrácsban, amelyhez a (4S,7R,12S,15R) konfigurációra számított CD-színkép a karakterisztikus kiroptikai jele, a lakton CO $n \rightarrow \pi^*$ átmenetéhez tartozó pozitív CE a KBr-ban mérttel egyezett meg, ugyanakkor a poláros protikus metanolban és a poláros acetonitrilben szobahőmérsékleten mérttel pedig ellentétes volt. E szerint az oldatban „a cirkulárisan polarizált fényel készült fényképből” (CD-színkép) minden kétséget kizáróan nem a helyes, hanem a tükörképi ab-

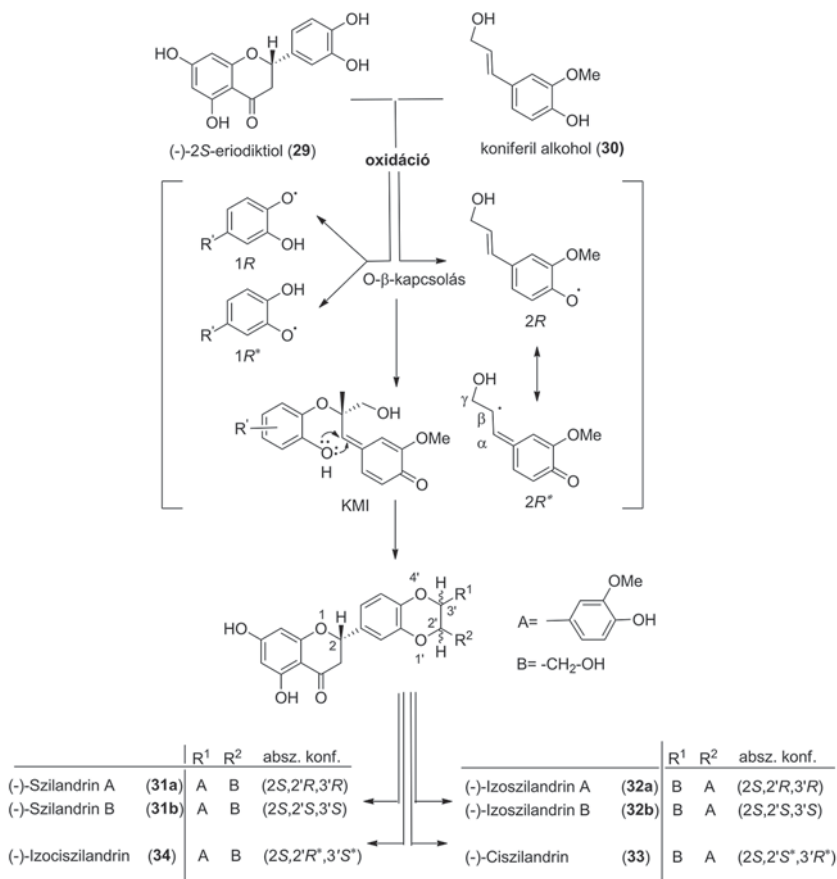
szolút konfigurációra következtettünk volna [25] (25. *ábra*). Gyógyszerkéimiai szempontból feltétlenül említésre érdemes, hogy e molekula a biológiai hatását nem a szilárd fázisban rögzült, hanem az oldatban domináns konformációjú formájában fejt ki. Ennek pontos ismerete a hatás-szerkezet összefüggés pontos ismerete mellett szabadalmi oltalom szempontjából is jelentőséggel bír.

Az előadásomban a biológiailag aktív 1,4-benzodioxán-vázas vegyületekkel kapcsolatos kutatásainkról is szeretnék röviden szólni. A hat évvel ezelőtti székfoglaló előadásomban említettem, hogy Nyiredy akadémikus (26. *ábra*) HPLC-vizsgálatai alapján azt vélelmeztük, hogy a fehérvirágú máriatövisben – eltérően a lilavirágú változattól – az 1,4-benzodioxán-vázas flavanolignánok bioszintézise során a (-)-2(S)-eriodiktiolból (29) keletkező fenoxi- (1R vagy 1R*) gyök reakciója a koniferilalkoholból (30) keletkező 2R* kinonmetidgyökkel regio- és enantioszelektív, azaz csak a (-)-(2S,2'R,3'R)-szilandrin A (31a) ke-



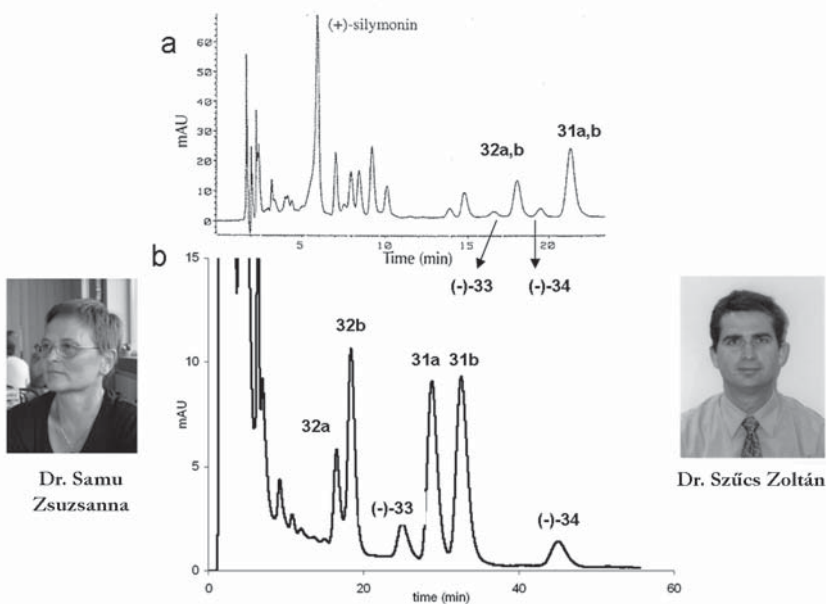
26. ábra. Prof. Dr. Nyiredy Szabolcs (1950–2006)

letkezik [26, 27] (27. ábra). Nyíredy Szabolcs tagtársam is egyetértett ezzel, de széles körű elválasztástechnikai tapasztalatai alapján többször hangsúlyozta, hogy a HPLC-kromatogramban az egyes komponensek retenciós idejének a kristályos formában izolált, sztereoegységes vegyületekével való egyezése szigorúan véve a következtetésünk szükséges, de nem elégséges feltétele.



27. ábra

A 28a és b ábrán látható HPLC-kromatogramok egyértelműen mutatják, hogy igaza volt [28, 29]. Nyiredy professzor legtehetségesebb tanítványai, Samu Zsuzsanna és Szűcs Zoltán ugyanis „mól hangnemben” megismételték a Nyiredy professzor által „írt etűd utolsó ütemeit”, azaz optimalizálták a HPLC-es elválasztás körülményeit, és mint látható, így már „minden egyes hangot tisztán lehet hallani”, azaz a bioszintézis sem nem regio-, sem nem enantioselektív módon játszódtott le. A (-)-szilandrin A (31a) mellett kisebb mennyiségben a regioizomerje, a (-)-(2S,2'R,3'R)-izoszilandrin A (32a) is keletkezett (28a ábra). A fehérvirágú máriatövisből izolált nyerstermék HPLC-kromatogramjában (28b ábra) a korábban szeroegységesnek vélt és a (-)-szilandrin A-val azonosított csúcs felhasadása pedig jelezte, hogy az 1,4-benzodioxán-gyűrűrendszer



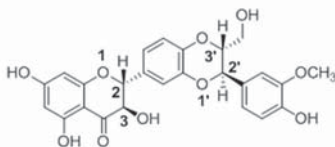
28. ábra

kialakulása (O- β -kapcsolás) során – a lilavirágú változattal megegyezően – a kiralitáscentrum egyenlő valószínűséggel *S* és *R* abszolút konfigurációval épült ki. A hibát korábban azzal követtük el [26, 30], hogy a fehérvirágú máriatővisből izolált flavanonlignán-keverék oszlopkromatográfiás elválasztását követő kristályosítással kapott vegyületekről a 100 Mz-s ^1H -NMR-spektrumuk alapján feltételeztük, hogy azok sztereoegységes vegyületek, jóllehet azok (–)-szilandrin A-ban (**31a**), illetve (–)-izoszilandrin A-ban (**32a**) csak jelentősen feldúsultak (>80%) voltak! Mint azt a 27. ábrán feltüntettem, a bioszintézis utolsó lépése az ún. kinonmetid-intermediér (KMI) termodinamikailag kontrollált gyűrűzárása. Ezt igazolta, hogy a bioszintézis során – minor komponensként – a (–)-izociszszilandrin [(–)-**33**] és *cisz*szilandrin [(–)-**34**] is keletkeztek (27. ábra) [28, 30].

Értékes megfigyelést tettünk e vegyületek farmakológiai vizsgálata során is. Varga Zsuzsa tudományos főmunkatárs és munkatársai (DE OEC II. Sz. Belklinika) ugyanis azt találták, hogy a (–)-szilandrin-A/B (**31a, b**) és (–)-izoszilandrin-A/B (**32a, b**) a gyógyászatban 1965-ben Legalon® (Madaus, Köln), majd 2010-ben generikumként Silegon® (Teva, Debrecen) néven bevezetett májvédőszer, a hatóanyagánál, a (+)-szilibininnél (**35**) (29. ábra) hatékonyabb szabad gyökfogók, és a hatásukban az 1,4-benzodioxán-gyűrűrendszer meghatározó szerepet játszik [32, 33]. Ezek a flavanolignánok így potenciális vezérmolekulái lehetnek egy új májvédőszer kifejlesztésének.



Dr. Varga Zsuzsa

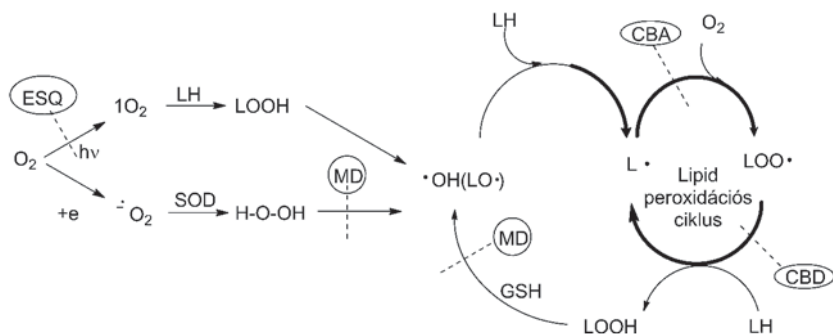


[(+)-(2*R*,3*R*,2'*R*,3'*R*)-szilibin A,(+)-(2*R*,3*R*,2'*S*,3'*S*)-szilibin B] = szilibinin (**35**)

Legalon[®] (Madaus. Köln, 1965), Silegon[®] (Teva, 2010)

29. ábra

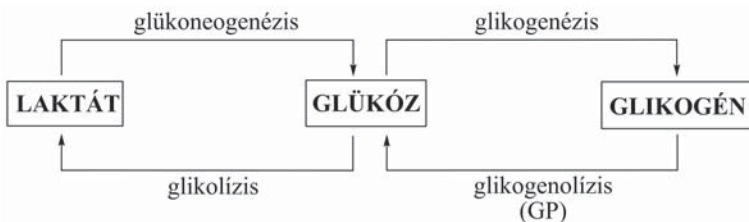
Az oxidatív stressz néven ismert folyamatot a szervezetünkben az élet fenn-tartásánál nélkülözhetetlen molekuláris oxigénnek (O_2) hidroxilgyökké ($HO\cdot$) történő háromelektronos redukciója indítja el. Ez a reaktív oxigénintermedier, ha elszabadul, „halálos sebet tud ejteni”, például a sejtek membránjait alkotó lipid-kettősrétegen, és az így kialakult egyre gyorsuló lipidperoxidáció e membránok széteséséhez és végül a sejtek pusztulásához vezet. A szervezetünk egészséges működése felett azonban antioxidáns enzimek [*superoxid diszmutáz* (SOD), *glutathion peroxidáz* (GSH)] és a táplálkozásunkkal nap mint nap bevitt antioxidánsok (**chain breaking acceptors**: C- és E-vitamin, polifenolok; **chain breaking donors**: C- és E-vitamin, polifenolok; **exited state quenchers**: karotinoidok; **metal deactivators**: C-vitamin, polifenolok) a 30. ábrán vázolt módon őröködnek. Az oxidatív stressz „fékezését” illetően – mint látják – a kutatási területemet érintő gyűjtemek, a polifenolok is fontos szerepet játszanak.



30. ábra

Az oxidatív stressz felgyorsulása számos betegség kialakulásában tetten érhető. Így például a cukorbetegség (*diabetes mellitus*) esetében is. Ennek az ún. 2-es típusú változata (NIDDM: nem inzulinfüggő *diabetes mellitus*) körünk egyik legsúlyosabb egészségügyi problémája. A WHO szerint jelenleg kb. 171 millió ilyen beteg van, de 20–30 év múlva a számuk elérheti a 366 mil-

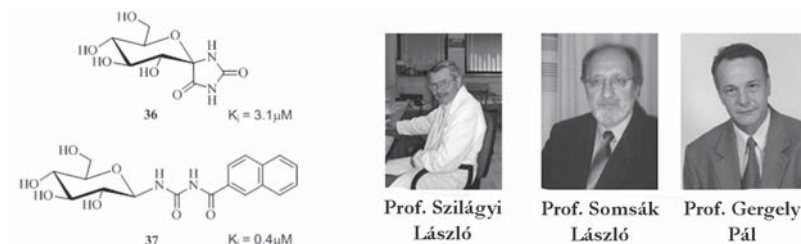
liót is [34]. Így érthető, hogy rendkívül intenzív kutatómunka folyik újabb és hatékonyabb szájon át szedhető antidiabetikumok kifejlesztésére. A vércukorszintünket a következő ábrán látható hormonálisan irányított komplex rendszer szabályozza (31. ábra). Ebben az egyik fontos lépés a glikogén-foszforiláz (GP) enzim által katalizált glikogénlebontás. A GP-enzim természetes inhibitora maga a D-glukóz. Az izomzatunkban és májunkban lévő GP-enzimek térszerkezete ismert, és a humánmájból, valamint a nyúl vázizomzatából származóak 72%-os homológiát mutatnak, a katalitikus helyük pedig azonos [35]. Ez, valamint a könnyebb hozzáférhetőség magyarázza, hogy a farmakológiai vizsgálatoknál leggyakrabban az utóbbit használják. Ezen enzimeknek több kötőhelye is ismert. Az aktív centrumukhoz elsősorban a D-glukóz és a származékai, illetve mimetikumai, például az aciklاربamid-típusú inhibitorok kapcsolódnak. Az aktiváló hatású CMP és a gátló hatású D-glukóz-6-foszfát is az ún. alloszterikus kötőhelyen feje ki a hatását. E kötőhely közelében található a glikogénraktározó hely, amely a glikogénszemcsék megkötésére szolgál. A purinkötőhelynek nevezett régió a glikogénraktározó hely közelében található. Ezen kötődik meg például a koffein, és így a fekete kávé fogyasztása az enzim aktivitásának változása révén befolyásolja a vércukorszintünket.



31. ábra

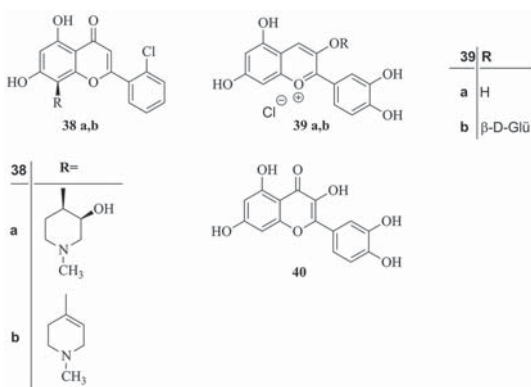
A tanszékünkön e területen folyó kutatásokat Szilágyi és Somsák professzorok (32. ábra) kezdeményezték, és 1997-ben a mikromólos koncentrációtartományban is hatásos GP-inhibitor, a hydantocidin (36) ($K_i = 3,1 \mu\text{M}$)

szintézisét dolgozták ki [36]. Ezt követően Somsák professzor munkacsoportja Gergely Pál akadémikus munkacsoportjával (DE OEC Biokémiai Tan-szék) együttműködve nagyszámú szénhidrátvázas glikogénfoszforiláz-gátló szénhidrátszármazékot állított elő, amelyek közül a *N*-2-naftoil-*N'*- β -D-glükopiranozil-karbamid (37) nanomólos inhibitor [37]. A hatásereőség szempontjából a 2-naftoil-csoportnak és ezt a szénhidráttal összekötő hídnak meghatározó szerepe van.



32. ábra

A közelmúltban az is ismertté vált, hogy a **38a, b** szintetikus (33. ábra) [38] és a **39a** és a **40** természetes eredetű flavonoidok [39] is meglehetősen hatékony inhibitorok, és a hatásukat a GP-enzim purinkötőhelyéhez kapcsolódva fejtik

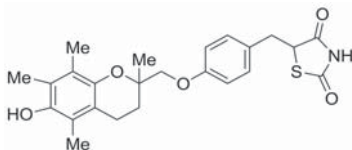


33. ábra

ki. Külön is szeretném felhívni a figyelmüket a vörösbokban nagy mennyiségben található cianidinre (39a) és a 3-O-β-D-glikozidjára (39b). Az utóbbiról a gyomrunkban a sav hatására a glikozilcsoport gyorsan lehasad, és így ebből is a cianidin (39a) keletkezik. Ez a vegyület és a kvercetin (40) nemcsak hatékony GP-inhibitorok, hanem kiugróan jó szabad gyökfogók is, és így képesek az oxidatív stressz fokozódását megakadályozni.

A zsidó és a keresztény kultúrkörben jól ismert, hogy a Teremtő a jobb kezével a becsületes embereket jutalmazza, ugyanakkor a ballal a gonoszokat megbünteti. A szőlő teremtetésekor a bor révén nyilván arra gondolt, hogy ezzel az itallal a mértéket tartani tudó embereket nemcsak jókedvre deríti, hanem az egészségüket is megvédi, de a mértéket semmiben nem ismerőket pedig megbünteti. Ismeretes, hogy a borból lévő etilalkohol a májsejtjeinkben gyorsan halálos méreggá, acetaldehiddé oxidálódik. A bornak és más alkoholtartalmú italoknak a mértéktelen fogyasztása ezért nemcsak komoly személyiségváltozást, hanem súlyos, esetenként halálos egészségkárosodást is okoz.

A végső lökést ahhoz, hogy a „zenekarommal a GP-enzim inhibitorairól szóló művet is előadjak”, a Lancet-ben 2001-ben megjelent közlemény [40] adta meg. Ebből ugyanis az derült ki, hogy az 1997-ben az USA-ban a Parke-Davis által nagy reklámmal forgalmazott antidiabetikumot, az E-vitamin farmakoforcsoportját magában foglaló Troglitazont (41) (34. ábra) a gyógyszerpiacról vissza kellett vonni, mert az európai bevezetése során a tartós szedésekor közel 100 betegnél olyan súlyos májkárosodást okozott, hogy transzplantációra volt szükség. Minthogy az antioxidáns hatású májvédő Legalon®-nal kapcsol-



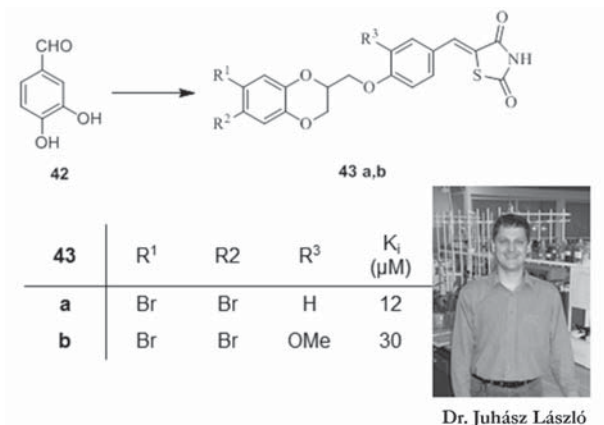
Troglitazon (41) Parke-Davis

34. ábra

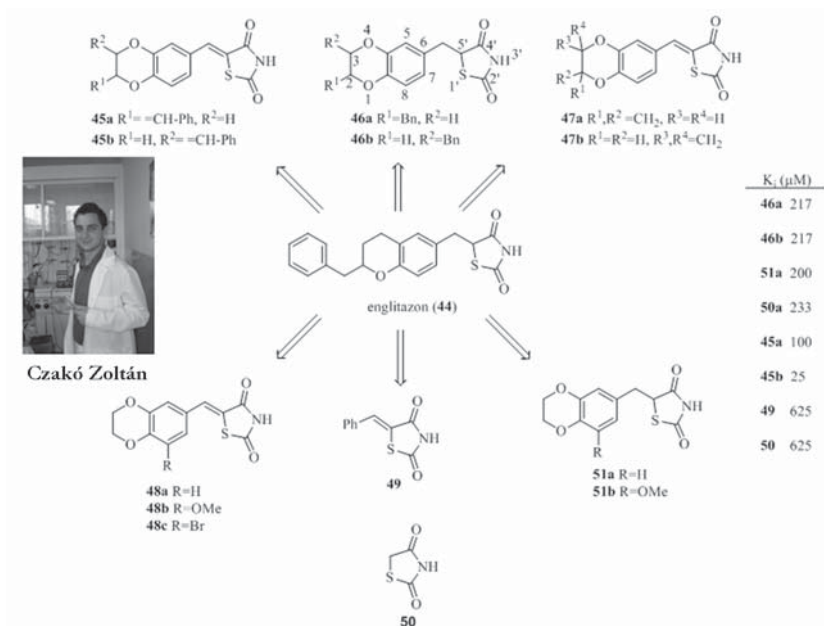
latos imént említett vizsgálataink azt mutatták, hogy e gyógyszer hatásában az 1,4-benzodioxán gyűrűrendszerének meghatározó szerepe van, ezért arra gondoltunk, hogy a Troglitazon (41) májkárosító hatása jelentősen mérsékelhető, ha az „E-vitamin-részét” ezzel a gyűrűrendszerrel helyettesítjük.

A szintetikus munkában igen jártas munkatársam, Juhász László protokatechualdehidből (42) kiindulva számos ilyen vegyületet állított elő, amelyek közül a racém **43a** és **43b** 1,4-benzodioxán-származékok mutattak figyelemre méltó GP-gátló hatást [41] (35. ábra). Ezen fellelkesülve a Pfizer által jelenleg is forgalmazott Englitazon (44) 1,4-benzodioxán-analógjainak előállításával folytattuk a kutatásainkat ezen a területen.

Az ábrán vázolt retroszintetikus „dallamokat” Czakó László doktoránsom „nagy művészi átéléssel játszotta el”, amelyek érdekes kémiai részletei közül most csak annyit említek meg, hogy az Englitazon (44) királis analógonjait (**46a,b**) racém formában állítottuk elő, és sztereoizomerjeik elválasztásával nem foglalkoztunk (36. ábra). A racémátok farmakológiai vizsgálata azt mutatta, hogy hatásukért leginkább az 1,4-benzodioxán-részük felelős. Azt találtuk ugyanis, hogy **46a** és **46b** 1,4-benzodioxán-analógonok azonos hatáserősségű GP-inhibitorok. Az 1,4-benzodioxán-gyűrűjükhöz kapcsolódó benzilcsoport elhagyása (**46a,b**→**51a**) csekély mértékű aktivitásnövekedést okozott. Az **51a** származék kiralitását megszüntetve (**51a**→**48a** $K_i = 233\mu\text{M}$) a hatás némileg romlott, ugyanakkor meglepő módon a **45a,b** származékok mutatták a legnagyobb hatást. Minthogy sem az (*E*)-5-benzilidén-2,4-tioazolindion (**49**), sem a 2,4-tiazolindion (**50**) a $625\mu\text{M}$ -os koncentrációban nem gátolta a GP-enzim működését, ezért igen valószínű, hogy a **45a,b** molekulák az 1,4-benzodioxán-részükkel a GP-enzim ún. purinkötőhelyéhez kapcsolódva akadályozzák meg a glikogén D-glukóz-1-foszfáttá történő átalakulását [42]. Ez alapján úgy gondoltuk, hogy nem lenne érdektelen e „farmakofor”-nak az enzim aktív centrumához való kötődését is megvizsgálni.

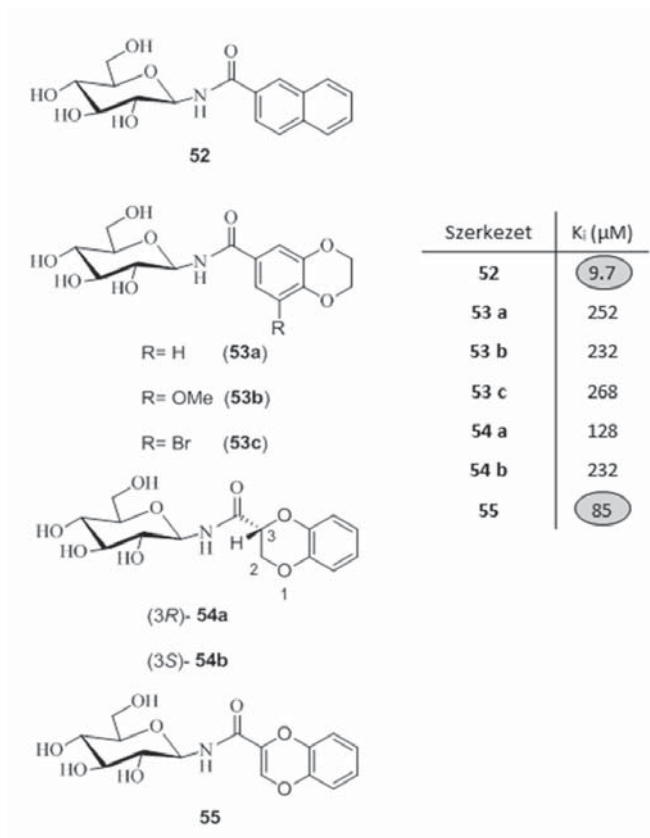


35. ábra



36. ábra

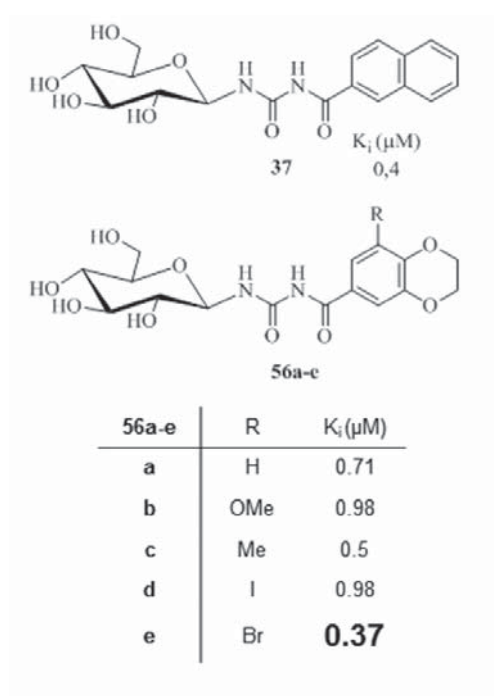
Somsák professzor úr kutatócsoportjával együttműködve az *N*-2-naftoil- β -D-glükopiranozilamin (52) [43] 1,4-benzodioxán analógjait (53a-c, 54a,b és 55) állítottuk elő, és azt találtuk, hogy ezek gyengébb inhibitorok [44] (37. ábra).



37. ábra

A karbamoidsorban (56a-e) már sokkal jobb a helyzet, mivel a *N*-2-naftoil-*N'*- β -D-glükopiranozil-karbamidnál (37) [45] hatékonyabb molekulát [56e (K_i = 0,37 μ M)] találtunk [46] (38. ábra). E vegyület szabadalmazthatóságáról csak

a toxikológiai vizsgálatok lezárása után lehet és érdemes beszélni, de az már ma is bizonyos, hogy e vegyület építőkövei (D-glükóz, 1,4-benzodioxán) a természet által is jól ismert *O*-heterociklusok, ezért a csekély toxicitása nem lenne nagy meglepetés.



38. ábra

A fenolok *O*-glikozidjainak szintézise révén a szénhidrátkémia, mint azt az előadásom első ábráján is látták, a diplomamunkám óta az életemben jelen van. 2005-ben a MTA–DE Szénhidrátkémiai Kutatócsoportjának vezetői megbízásával a „munkaköri kötelességem” is lett (39. ábra). Szerencsémre

az ezt megelőző 3 évben a nemzetközileg is elismert szénhidrátkémikus, Lipták András akadémikus (1935–2012) mellett voltam „szárnysegéd”, így elég hamar megértettem, hogy miért is vélekednek a szénhidrátkémikusok általában úgy, hogy a fenolok *O*-glikozidjainak előállítása – sarkosan fogalmazva – nemigen tekinthető különösebb szénhidrátkémiai teljesítménynek. Ez így van, de nekem ezek a munkák mégis igen hasznos „ujgyakorlatok” voltak.



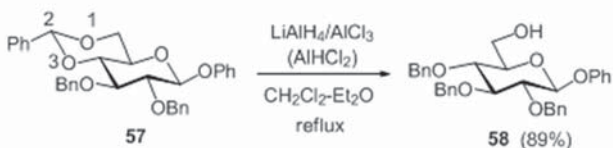
39. ábra

A szénhidrátkémia valóban a védőcsoportok és a megfelelő glikozildonorok és -akceptor előállításának és alkalmazásának a művészete. Lipták András e terület nemzetközileg elismert „művésze” volt. A művei „a világ szénhidrátkémiai pódiumain” nap mint nap nagy sikert aratnak.

A benzilidén-acetál-védőcsoportokról szóló „darabjának az ősbemutatója” 1975-ben volt. Mint látható, a **57** β -D-fenilglükózid-származék 1,3-dioxolán-gyűrűje diklórálánnal jó termeléssel regioselektíven nyílt fel, és a molekulában a primér alkoholos hidroxilcsoport mellett a katalitikus hidrogénezéssel is könnyen hasítható benziloxicsoport alakult ki (**57**→**58**) [47] (40. ábra). E sikerres „szonátának” a 2-naftil-acetálokról szóló „átiratát” 2002-ben közzétették [48].



Prof. Lipták András

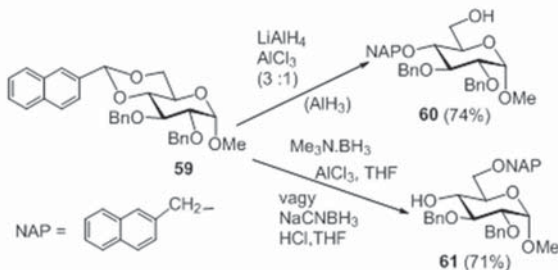


40. ábra

Az első „hegedűs” Borbás Anikó tudományos főmunkatárs volt, és e változat azért szebb, mert a redukzív gyűrűfelfnyílást a reagens megfelelő megválasztásával irányítani is tudták, és így értelemszerűen a szabad alkoholos hidroxilcsoport jó termeléssel a C-6 vagy a C-4 helyzetben alakult ki (**59**→**60** + **61**). Ráadásul a NAP-védőcsoportot a benziloxicsoport(ok) mellett katalitikus hidrogénezéssel is el lehet távolítani (41. ábra).

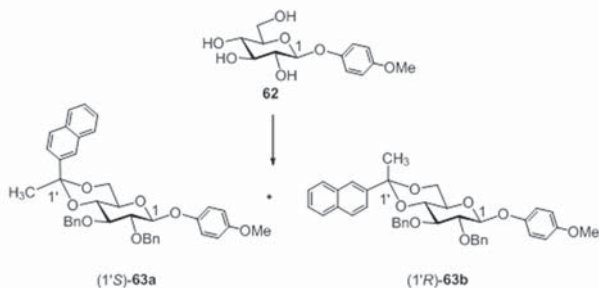


Dr. Borbás Anikó



41. ábra

A 2-naftilacetálok kémiájának a (2-naftil)etilidén-ketálokra történt ki-terjesztése tette lehetővé, hogy a CD-spektroszkópia területén is együtt „muzsikáljunk” (42. ábra). A **62** glükozid anomer centrumához (C-1) β -térállású *p*-metoxifeniloxisoport kapcsolódik. A szénhidrátkémikusok ezt az UV-spektroszkópiával könnyen „látható” csoportot gyakran használják a glikozidos hidroxilcsoport átmeneti védelmére is. A 2-naftil-metil ketonnal végzett ketalképzése során egy újabb kiralitáscentrum épült ki a molekulában (**62** \rightarrow **63a** + **63b**), amelynek abszolút konfigurációját kiroptikai spektroszkópia (CD) segítségével már 10^{-4} mol/literes koncentrációjú oldatban is meg tudtuk határozni. Ennek pontos ismerete azért fontos, mert e ketál redukzív gyűrű-nyitásának iránya – mint azt az imént ismertettem – a 2-naftilcsoport térhely-zetétől (*endo* vagy *exo*) függ. E vegyületek gondos kristályosításakor Bényei Attila tudományos főmunkatárs (DE Fizikai Kémiai Tanszék) hibátlan egy-kristályokat kapott, amelyekből készített röntgenfelvételt használva az előadá-somban már említett szilárd fázisú CD-méréssel nemcsak a 2-naftil-csoport térállását tudtuk megmondani, hanem behatóan tanulmányozhattuk a molekulák közötti kölcsönhatások kialakulását is [49].

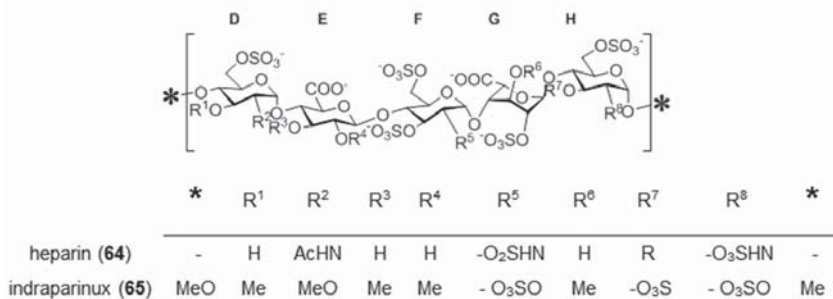


Dr. Bényei Attila

42. ábra

A következőkben – a rendelkezésemre álló idő rövidege miatt – a NAP-védőcsoportra Lipták András által írt „szonáta” újabb átíratának csak néhány részletét mutatom be. A felvetített „partitúrárszlet” a gyógyászatban használt véralvadásgátló, a heparin hatásáért felelős pentaszacharid (64) szerkezetét mutatja, amely a D, E, F, G, H betűkkel jelzett szénhidrátegységekből épül fel (43. ábra). Szeretném megjegyezni, hogy e betűkódokat nem a „zenei áthallás” kedvéért vezettem be. Ezt a jelölést használják a szakirodalomban is [50].

Maga ez a hatásterület flavonoidkémikusként sem volt túlságosan testidegen számomra, hiszen a gyógyszerári forgalomban lévő véralvadásgátló, a Syncumár® hatóanyaga a dikumarol egy, a természetben is előforduló kumarinszármazék.

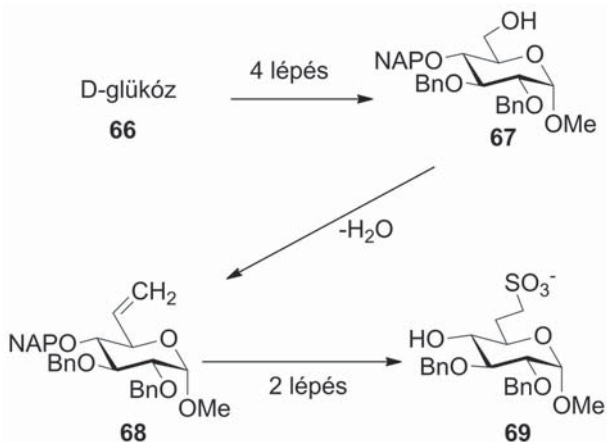


43. ábra

A heparin mellékhatásának kiküszöbölése érdekében a zárójelben felüntetett szekvenciát már többféleképpen is módosították. Az ábrán a leg-sikeresebb változatnak, a klinikai kipróbálás ún. fázis III szakaszában lévő indraparinuxnak (65) a szerkezetét tüntettem fel. A DEFGH fragmens szulfát- és karboxilátcsoportjainak a könnyű protonálhatósága esszenciális a véralvadást illetően. Ezeket ezért változtatlanul hagyva, a szénhidrátváz alsó

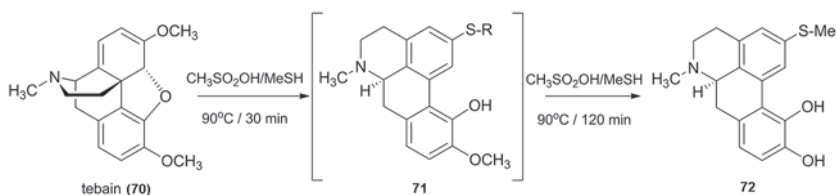
részéhez kapcsolódó csoportokat az F egység C-3 szulfátcsoportja kivételével 51 lépéses szintézissel cserélték ki [51]. A változatlanul hagyott csoportok közül a szulfátokkal azonban az a baj, hogy a kén elektronszerkezete miatt nagyon gyorsan hidrolizálnak, és ez a hatás csökkenéséhez, majd végül elvesztéséhez vezet. Lipták professzor javaslatára ezt úgy küszöböltük ki, hogy e csoportokban az oxigént metiléncsoporttal ($-O-SO_3^- \rightarrow -CH_2-SO_3^-$) helyettesítettük. Ezt az „5 tételből álló szép szonátát” időhiány miatt most nem tudom részleteiben ismertetni, mindössze a „H mól hangnemben írt tételéről” szólok röviden.

Ez – mint látják – a „D hangon kezdődő” D-glükózzal (66) indul, majd az ezt követő „negyedik ütemben” jutottunk a NAP- és benzil(Bn)-védőcsoporttal díszített „H hanghoz” (67). Ezután **két hegedű és egy oboa** (H_2O) együtt lép ki ($67-H_2O \rightarrow 68$), és végül két ütemben, a NAP-védőcsoport benzil melletti különleges „hangzását” kihasználva jutunk a C-6 helyzetben metilénszulfonsav-, C-4 helyzetben pedig hidroxilcsoportot tartalmazó intermedierhez (69), amelyhez kapcsolódva a szonáta a „G mól hangnemben írt tételével” folytatható [52] (44. ábra).



44. ábra

Végezetül az alkaloidkémai kutatásainkról szeretnék még röviden beszélni. Mint ismeretes, ennek alapjait Bognár akadémikus rakta le, és munkatársaival e területen is nemzetközileg kimagasló eredményeket ért el. Nyugállományba kerülése után e kutatásokat Makleit professzor folytatta, és irányításával a morfinvázis vegyületek kémiája területén figyelemre méltó nemzetközi sikerek születtek. Berényi Sándor kollegám az elmúlt 10 évben azonban új hangot ütött meg (45. ábra). A morfin farmakológiailag értéktelen társalkaloidjából,

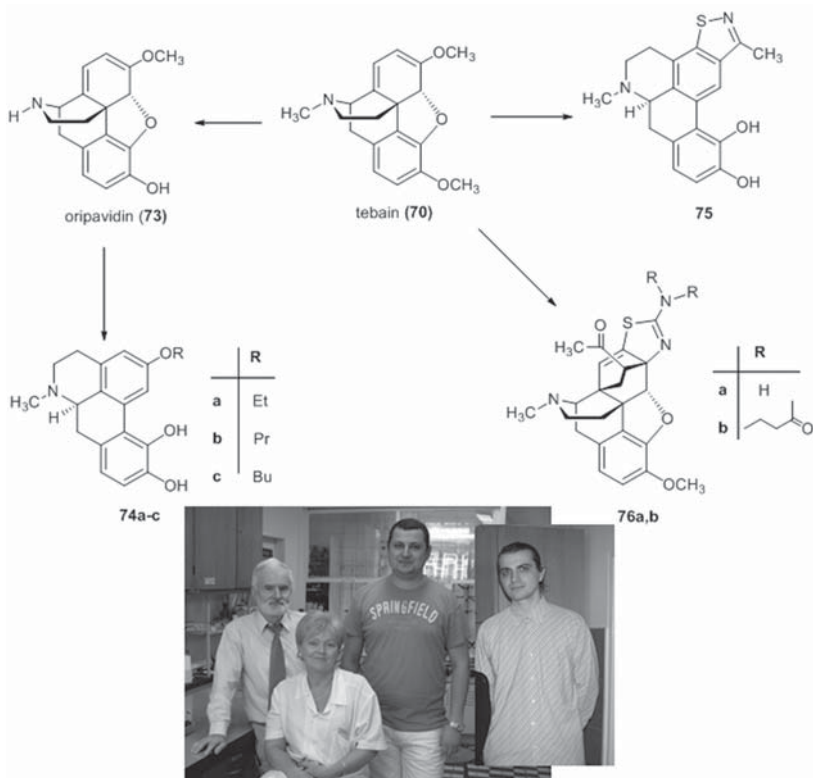


45. ábra

a tebainból (70) próbált farmakológiailag értékes – elsősorban dopaminerg – vegyületeket készíteni. Az ábrán ennek egyik változata látható. A tebain (70) metántiol jelenlétében végzett savkatalizált átrendeződésében a C16-hoz kapcsolódó hidrogén konfigurációja által kontrollált módon a 71 apotebain-származék keletkezett, amelynek az erős nukleofiltulajdonságú metántiollal végzett demetilezése 72 apomorfin-származékot adta [53]. A „kamaraegyüttetésének” munkájába bekapcsolódva a következő ábrán néhány eredményünket tüntettem fel.

Az ábrának a „Pader kincse” címet adtam, de természetesen korántsem azért, hogy Richard Wagner zsenialitásával „A Rajna kincse” című csodálatos művére célozva bárminemű áthallást teremtsék. Csupán arról van szó, hogy Paderborn nem a Rajna, hanem a Pader folyó mellett van, és a város egyetemével – mint azt már említettem – nemzetközileg is elismert eredményeket

értünk el [21, 23–25]. Megemlíteném még azt is, hogy 1805-ben Sertürner gyógyszerész e város falai között az ópiumból izolált egy bázikus tulajdonságú anyagot, és hatása alapján *morfiumnak* nevezte el. Minthogy a tebain (70) a morfin bioszintetikus terméke, és ebből az ábrán látható, figyelemre méltó dopaminerg hatású vegyületeket (73, 74a–c, 75, 76a, b) állítottuk elő [54–56] (46. ábra), így talán nem túlzás, hogy ezeket átvitt értelemben a „Pader kincseinek” nevezem.



46. ábra. Pader kincse

Köszönetnyilvánítás

Befejezésül szeretném e helyütt is megköszönni a „zenekarom” minden tagjának, azaz a társszerzőimnek művészi munkáját, amellyel lehetővé tették, hogy a Magyar Tudományos Akadémia rendes tagságát igazoló oklevelet ma itt átvehettem. Kutatásaim sokoldalú támogatásáért az OTKA-t, a Gedeon Richter Nyrt.-t és az ABL&E-JASCO Magyarország Kft.-t illeti köszönet. Megköszönöm családom minden tagjának, hogy munkámat megértésükkel és a szeretetükkel nap mint nap hatékonyan segítették. A munkám során nagy örömet okozott, hogy a diplomázó és doktori hallgatóim révén hazánk fiatal szerves kémikusainak képzéséhez közvetlenül is hozzájárulhattam. E munkámat – ha az egészségem megengedi – nagyon szeretném a jövőben is folytatni, és – mint azt az előadásom utolsó ábráján látják – az első lépést az unokáim érdeklődésének felkeltésével már meg is tettem (47. ábra).



47. ábra

Végül Kiss Attila egyetemi adjunktusnak az előadásom ábráinak gondos és szakszerű elkészítéséért mondok köszönetet.

Irodalom

1. Horowitz R. M., Gentili B.: Taste and Structure in Phenolic Glycosides. *J. Agric. Food Chem.* **17**, 696–700 (1969).
2. Farkas L., Nógrádi M., Gottsegen Á., Antus S.: Eljárás 1,3-difenil-propanon-1-származékok és sóik előállítására. *Magy. Szab.* 163.394 (1971); CA. **79**, 78400 (1973).
3. S. Antus, L. Farkas, Á. Gottsegen, M. Nógrádi, T. Pfliegel: Dihydrochalcones Type Sweetening Agent, I. Structure-taste Relationships. *Acta Chim. Hung.* **98**, 225–230 (1978).
4. S. Antus, L. Farkas, Á. Gottsegen, M. Nógrádi, J. Strelisky, T. Pfliegel: Dihydrochalcones Type Sweetening Agent, II. The Synthesis of Some Dihydrochalcones. *Acta Chim. Hung.* **98**, 231–240 (1978).
5. Farkas L., Nógrádi M., Pfliegel T., Antus S., Gottsegen Á.: Eljárás új acil-fenoxi-propánszulfonsavak és sóik, valamint azokat tartalmazó mesterséges édesítőszer-kompozíciók előállítására. *Magy. Szab.* 168.495 (1974); CA. **83**, 192835 (1975).
6. L. Farkas, M. Nógrádi, S. Antus, Á. Gottsegen: About the Existence of Padmakastein and Padmakastin. The Synthesis of 4',5-Dihydroxy-7-methoxy-isoflavanone and its 4'-Glucoside. *Tetrahedron* **25**(5), 1013–1019 (1969).
7. R. Bognár, V. Szabó: Synthesis of Sophoricoside, one of the characteristic Glycoside of *Sophora Japonica*. *Acta Chim. Hung.* **4**, 383 (1954).
8. R. S. Shallenberger, T. E. Acree: Molecular theory of sweet taste. *Nature*, **216**, 480–482 (1967).
9. L. B. Kier: A molecular theory of sweet taste. *J. Pharm. Sci.* **61**(9), 1394–1397 (1972).
10. Y. Asahina, J. Asano: Constitution of hydrangenol and phyllodulcin. *Chem. Ber.* **62**(1), 171–177 (1929).
11. G. Sznatzke; Circular dichroismus-VIII: Modifizierung der octantenregel für α,β -ungesättigte ketone: theorie. *Tetrahedron* **21**, 413–419 (1965).
12. Az 1957-ben a Grünental (Düsseldorf) cég receptnélküli nyugtatóként vezette be a Contergant (racém thalitomid), amelyet kifejezetten kismamáknak ajánlott. 1961-ben azonban visszavonták, mivel szedése mintegy 12–20 ezer újszülöttnél súlyos fejlődési és idegrendszeri károsodást okozott.
13. S. Antus, G. Sznatzke, I. Steinke: Synthese und Circular dichromismus von Steroiden mit Isochromanon-Chromophor. *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 2247–2261.
14. G. Sznatzke, P. C. Ho: Rules for benzene cotton-effects. *Tetrahedron* **27**, 3645–3653 (1971).
15. G. Sznatzke, M. Kajtár, E. Werner-Zemojska: Influence of substitution pattern on the benzene 1L_b -band Cotton-effect. *Tetrahedron* **28**, 281–288 (1972).
16. G. Kerti, T. Kurtán, T.-Z. Illyés, K. E. Kövér, S. Sólyom, G. Pescitelli, N. Fujioka, N. Berova, S. Antus: Enantioselective Synthesis of 3-Methylisochromans and Determination of Their Absolute Configurations by Circular Dichroism. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 296–305.
17. T. Kurtán, N. Nesnas, Y.-Q. Li, X. Huang, K. Nakanishi, N. Berova: Chiral recognition by CD-sensitive dimeric zinc porphyrin host. 1. Chiroptical protocol for absolute configu-

- rational assignments of monoalcohols and primary monoamines. *J. Am. Chem. Soc.* **123**(25), 5962–5973 (2001).
18. R. E. TenBrink, C. L. Bergh, J. N. Duncan, D. W. Harris, R. M. Huff, R.A. Lahti, Ch. F. Lawson, B. S. Lutzke, I. J. Martin, S. A. Rees, S. K. Schlachter, J. C. Sih, M. W. Smith: (S)-(–)-4-[4-[2-(Isochroman-1-yl)ethyl]piperazin-1-yl]benzenesulfonamide, a Selective Dopamine D₄ Antagonist. *J. Med. Chem.* **39**(13), 2435–2437 (1996).
 19. G. Kerti, T. Kurtán, K. E. Kövér, S. Sólyom, I. Greiner, S. Antus: Synthesis and circular dichroism of optically active 1,3-disubstituted isochromans of dopamine D₄ antagonist activity. *Tetrahedron Asymm.* **21**(19), 2356–2360 (2010).
 20. R. Zehnter, H. Gerlach: Enantiodifferentiation in Taste Perception of the phyllodulcins. *Tetrahedron Asymm.* **6**(11), 2779–2786 (1995).
 21. K. Krohn, R. Bahramsari, U. Flörke, K. Ludewig, Ch. Klichespor, A. Michel, H.-J. Aust, S. Dräeger, B. Schulz, S. Antus: Dihydroisocoumarins from Fungi: Isolation, Structure Elucidation, Circular Dichroism and Biological Activity. *Phytochemistry* **45**(2), 313–320 (1997).
 22. G. Snatzke: Circular dichroismus–X: Modifizierung der octantenregel für α,β -ungesättigte ketone: cisoiden enone, dienone und arylketone. *Tetrahedron*, **21**(3), 439–448 (1965).
 23. K. Krohn, U. Flörke, M. John, N. Root, K. Steingröver, H.-J. Aust, S. Dräeger, B. Schulz, S. Antus, M. Simonyi, F. Zsila: Biologically Active Metabolites from Fungi, 16. New Preussomerins J, K and L from an Endophytic Fungus: Structure Elucidation, Crystal Structure Analysis and Determination of Absolute Configuration by CD Calculations. *Tetrahedron* **57**(20), 4343–4348 (2001).
 24. B. Elsässer, K. Krohn, U. Flörke, N. Root, H. J. Aust, S. Dräeger, B. Schulz, S. Antus, T. Kurtán: X-ray structure determination, absolute configuration and biological activity of phomoxanthone A. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4563–4570.
 25. K. Krohn, U. Farooq, U. Flörke, B. Schulz, S. Dräeger, G. Pescitelli, P. Salvadori, S. Antus, T. Kurtán: Secondary Metabolites Isolated from an Endophytic *Phoma* sp. – Absolute Configuration of Tetrahydropyrenophorol Using the Solid-State TDDFT CD Methodology. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3206–3211.
 26. I. Szilágyi, P. Tétényi, S. Antus, O. Seligmann, V.M. Chari, M. Seitz, H. Wagner: Struktur von Silandrin und Silymonin, zwei neuen Flavanolignanen aus einer weissblühenden *Silybum marianum* Varietät. *Planta Medica*. **43**, 121–127 (1981).
 27. S. Antus, E. Baitz-Gács, G. Snatzke, T. Tóth: Synthesis and Circular Dichroism of Steroids with 1,4-Benzodioxane Chromophore: On the Absolute Configuration of (–)-Silandrin. *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 633–641.
 28. Zs. Samu, K. Békési, Sz. Nyiredy, E. Baitz, Z. Dinya, S. Antus: New Antihepatotoxic Flavanolignans from *Silybum marianum* L. In: Flavonoids and Bioflavonoids 1995. (Eds: S. Antus, M. Gábor, K. Vetschera) Akadémiai Kiadó, Budapest, 377–382 (1996).
 29. Zs. Samu, Sz. Nyiredy, E. Baitz-Gács, Zs. Varga, T. Kurtán, Z. Dinya, S. Antus: Structure Elucidation and Antioxidant Activity of (–)-Isosilandrin Isolated from *Silybum marianum* L. *Chem. Biodivers.* **1**(11), 1668–1677 (2004).

30. Sz. Nyiredy, Zs. Samu, Z. Szűcs, K. Gulácsi, T. Kurtán, S. Antus: New Insight into the Biosynthesis of Flavanolignanes in the White-Flowered Variant of *Silybum marianum*. *J. Chromatogr. Sci.* **46**(2), 93–96 (2008).
31. Sz. Nyiredy, Z. Szűcs, S. Antus, Zs. Samu: New Components from *Silybum marianum* L. Fruits: A Theory Comes True. *Chromatographia Supp.* **68**, S5–S11 (2008).
32. Zs. Varga, E. Nagy, M. Katko, V. Jeney, L. Ujhelyi, I. Seres, Gy. Paragh, J. Balla, S. Antus: Relationship of Structure and Antioxidant Activity of Synthetic Silybin- and Isosilybin Derived Molecules: Identification of Molecular Structure Responsible for Antioxidant Activity Employing Various Models for Inducing Oxidative Stress. In: *New Developments in Antioxidant Research* (Ed: H.V. Panglossi). NOVA Science Publishers, **2006**, 113–151.
33. E. Kosaras, M. Katko, J. Balla, Gy. Paragh, S. Antus, Zs. Varga: Regulation of Oxidative Burst in Neutrophils by Silybin and its Derivatives after Phorbol-ester Stimulation. In: *Recent Progress in Medicinal Plants; Phytopharmacology and Therapeutic Values III*. (Ed: H.V. Panglossi). Studium Press, LLC (USA) **21**, 521–539 (2007).
34. P. Zimmet, K. G. Alberti, M. M. Show: Global and societal implications of the diabetes epidemic. *J. Nature* **414**, 782–861 (2001).
35. N. G. Oikonomakos: Glycogen phosphorylase as a molecular target for type 2 diabetes therapy. *Curr. Protein Pept.Sci.* **3**, 561–586 (2002).
36. E. Ósz, E. Sós, L. Somsák, L. Szilágyi, Z. Dinya: A Straightforward Route to Hydanotociden Analogues with Pyranose Ring Structure. *Tetrahedron* **53**(16), 5813–5824 (1997).
37. N. G. Oikonomakos, M. Kosmopoulou, S. E. Zographos, D. D. Leonidas, E. D. Ch., L. Somsák, V. Nagy, J.-P. Praly, T. Docsa, B. Tóth, P. Gergely: Binding of *N*-acetyl-*N'*-β-D-glucopyranosyl urea and *N*-benzoyl-*N'*-β-D-glucopyranosyl urea to glycogen phosphorylase *b*. Kinetic and crystallographic studies. *Eur. J. Biochem.* **269**(6), 1684–1696 (2002).
38. L. J. Harnpson, C. Arden, L. Aglus, M. Ganotidis, M. N. Kosmopoluou, C. Tiraidis, Y. El-emes, C. Sakarellos, D. D. Leonidas, N. G. Dikonmakos: Bioactivity of Glycogen Phosphorilase Inhibitors that bind to the Purine Nucleoside Site. *Bioorg. Med. Chem.* **14**(23), 7836–7845 (2006).
39. S. Jacobs, D. Fridrich, S. Hofem, G. Pahlke, G. Eisenbrand: Natural flavonoids are potent inhibitors of glycogen phosphorylase. *Mol. Nutr. Food Res.* **50**(1), 52–57 (2006).
40. E. A. M. Gale. Lessons from the glitazones: a story of drug development. *The Lancet.* **357**, 1870–1875 (2001).
41. L. Juhász, T. Docsa, A. Brunyánszki, P. Gergely, S. Antus: Synthesis and Glycogen Phosphorylase Inhibitor Activity of 2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxin Derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* **15**(12), 4048–4056 (2007).
42. Z. Czakó, T. Docsa, P. Gergely, L. Juhász, S. Antus: Synthesis and Glycogen Phosphorylase Inhibitory Activity of Funtionalized 1,4-Benzodioxanes. *Pharmazie.* **65**(4), 235–238 (2010).
43. Z. Györgydeák, Zs. Hadady, N. Felföldi, A. Krakopperger, V. Nagy, M. Tóth, A. Brunyánszky, T. Docsa, P. Gergely, L. Somsák: Synthesis of *N*-(β-D-glucopyranosyl)- and *N*-(2-

- acetamido-2-deoxy-beta-D-glucopyranosyl) amides as inhibitors of glycogen phosphorylase. *Bioorg. Med. Chem.* **12**, 4861–4870 (2004).
44. Z. Czakó, L. Juhász, Á. Kenéz, K. Czifrák, L. Somsák, T. Doca, P. Gergely, S. Antus: Synthesis and glycogen phosphorylase inhibitory activity of N-(β -D-glucopyranosyl)amides possessing 1,4-benzodioxane moiety. *Bioorgan. Med. Chem.* **17**(18), 6738–6741 (2009).
 45. V. Nagy. Doktori (PhD-) értekezés. Debreceni Egyetem (2003).
 46. Z. Czakó, L. Juhász, Á. Kenéz, K. Czifrák, L. Somsák, T. Doca, P. Gergely, S. Antus: nem közölt eredmény.
 47. A. Lipták, I. Jodál, P. Nánási: Stereoselective ring-cleavage of 3-O-benzyl- and 2,3-di-O-benzyl-4,6-O-benzylidenehexopyranoside derivatives with the $\text{LiAlH}_4\text{-AlCl}_3$ reagent. *Carbohydr. Res.* **44**(1), 1–11 (1975).
 48. A. Borbás, Z. Szabó, L. Szilágyi, A. Bényei, A. Lipták: Dioxane-type (2-naphthyl)methylene acetals of glycosides and their hydrogenolytic transformation into 6-O- and 4-O-(2-naphthyl) methyl (NAP)ethers. *Tetrahedron* **58**(28), 5723–5732 (2002).
 49. G. Kerti, T. Kurtán, A. Borbás, Z. B. Szabó, A. Lipták, L. Szilágyi, T.-Z. Illyés, A. Bényei, S. Antus, M. Watanabe, E. Castiglioni, G. Pescitelli, P. Salvadori: Synthesis and Chiroptical Properties of (Naphthyl)ethylidene Ketals of Carbohydrates in Solution and Solid State. *Tetrahedron* **64**(8), 1676–1688 (2008).
 50. C. A. A. Boeckel, M. Petitou: The Unique Antitrombin III Binding of Heparin. Lead a new Synthetic Antitrombin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **32**, 1671–1690 (1993).
 51. P. Westerduin, C. A. A. von Boeckel, J. E. M. Basten, M. A. Broekhoven, H. Lucas, A. Bood, H. van der Heiden, R. G. M. van Amstredam, T. G. van Dinther, E. G. Meuleman, A. Wissener, G. N. T. Vogel, J. B. L. Damm, G. T. Overkluft: Feasible synthesis of heparin pentasaccharide and biological properties of six „non-glucosamino” glucan analogues of antithrombin III binding heparin pentasaccharide. *Bioorg. Med. Chem.* **2**, 1267–1280 (1994).
 52. M. Herczeg, L. Lázár, A. Borbás, A. Lipták, S. Antus: Toward Synthesis of the Isosteric Sulfonate Analogues of the AT-III Binding Domain of Heparin. *Org. Lett.* **11**(12), 2619–2622 (2009).
 53. M. Tóth, S. Berényi, Cs. Csutorás, N. S. Kula, K. Zhang, R. J. Baldessarini, J. L. Neumeyer: Synthesis and dopamine receptor binding of sulfur-containing aporphines. *Bioorg. Med. Chem.* **14**(6), 1918–1923 (2006).
 54. A. Sipos, F. K. U. Mueller, J. Lehmann, S. Berényi, S. Antus: Synthesis and Pharmacological Evaluation of Thiazole and Isothiazole Derived Apomorphines. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **342**(10), 557–568 (2009).
 55. A. Sipos, S. Berényi, S. Antus: First Synthesis and Utilization of Oripavidine – Concise and Efficient Route to Important Morphinans and Apomorphines. *Helv. Chim. Acta.* **92**(7), 1359–1365 (2009).
 56. A. Sipos, T. Skaliczki, S. Berényi, S. Antus: Thiazole constrained analogues of the thevinones: synthesis and structure. *Magn. Reson. Chem.* **47**(9), 801–807 (2009).

Erdy János
Bodhradovszky József

Wenzel Gusztáv
Fábian László
Nagy János

Arany János
Terintetes Nagygyűlés!

Minden felemelő szabályainak 32. §-a egy szót:
Minden újonnan választott tag, a külső kivétel
lével, osztályába tartozó dolgotat felolvasásával,
vagy személyes meg nem jelenhetős esetén behírdet-
sével, legfeljebb egy év alatt szót foglalt; külsőben meg-
választása meg nem működő."

Lehetett esetek, melyekben kivált vidéken la-
tok gátoltak a határidőt megtartani: de hallga-
tag elvéni a szabály meg nem tartatását, amellyel
a követeleményre figyelmeztetett. T. Akadémia
át sürgette.

Indítványba hozatik tehát, hogy egyelőre a
határidőt a szófoglalt által meg nem
tartatásával kivétel nélkül, az 1866.

